



VNIVERSITAT^{IS} VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Biomedicina y Farmacia

**CALIDAD DE LA FARMACOTERAPIA ANTIDIABÉTICA EN EL
DEPARTAMENTO DE SALUD VALENCIA CLÍNICO MALVARROSA
EN 2015-2019 CON DATOS DE VIDA REAL**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Pablo Ruiz Domingo

Dirigida por:

Prof. Dr. Julio Cortijo Gimeno

Prof. Dr. José Luis Trillo Mata

Prof. Dra. Ruth Usó Talamantes

Valencia, 21 marzo 2023



Doctorado en Biomedicina y Farmacia

El **Prof. Dr. Julio Cortijo Gimeno**, Doctor en Farmacia. Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina y Odontología. Universitat de València.

El **Dr. José Luis Trillo Mata**, Doctor en Administración y Dirección de Empresas. Responsable del Servicio de Farmacia de Área de Atención Primaria del Departamento de Salud Valencia Clínico-Malvarrosa.

La **Profª. Dra. Ruth Usó Talamantes**, Doctora en Medicina. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Investigadora asociada al Centro de Investigación en Economía y Gestión de la Salud (CIEGS UPV) y Profesora de Medicina Preventiva y Salud Pública Universidad Católica de Valencia.

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por el Graduado **Pablo Ruiz Domingo**, titulado **"Calidad de la farmacoterapia antidiabética en el departamento de salud Valencia Clínico Malvarrosa en 2015-2019 con datos de vida real"**, para obtener el grado de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos la presentación de la Tesis, para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Lo que firmamos en Valencia 19 de diciembre de 2022

**JULIO
FRANCISCO|
CORTIJO|
GIMENO**
Firmado digitalmente por
JULIO
FRANCISCO|
CORTIJO|
GIMENO
Fecha:
2022.12.21
11:28:01 +01'00'

**TRILLO
MATA,
JOSE LUIS
(AUTENTIFICACIÓN)**
Firmado digitalmente
por TRILLO
MATA, JOSE
LUIS
(AUTENTIFICACIÓN)
Fecha:
2022.12.20
01:04:02 +01'00'

**RUTH|
USO|
TALAMANTES**
Firmado digitalmente
por RUTH|USO|
TALAMANTES
Fecha:
2022.12.20
14:57:16
+01'00'

Fdo.: Prof. Dr. J. Cortijo

Fdo.: Dr. J.L. Trillo

Fdo.: Profª. Dra. R. Usó

A Mis padres, que me apoyan
constantemente en mis proyectos
e ilusiones

AGRADECIMIENTOS

Deseo dar las gracias, en primer lugar, a mis directores de Tesis Dr. José Luis Trillo, Dr. Julio Cortijo y Dr^a Ruth Usó, por haber puesto todo su empeño, profesionalidad y buen hacer, para permitirme superar las metas del presente trabajo y las dificultades de estos complicados años guiándome con su, experiencia, tenacidad y paciencia hasta el último momento.

A Inma Saurí, analista funcional de BBDD biomédicas, por su conocimiento, ánimo, generosidad y buen hacer en la gestión de procesos y datos.

A mis padres, cuyo ejemplo y consejos siempre me han ayudado.

INDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	5
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	11
1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 LA DIABETES	19
1.2 ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA DIABETES MELLITUS	19
1.3 LA DIABETES EN EL CONTEXTO DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS	21
1.4 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS.....	22
1.5 DIAGNÓSTICO Y CRIBADO DE LA DIABETES MELLITUS	24
1.6 OBJETIVOS DEL CONTROL GLUCÉMICO.....	25
1.7 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS.....	26
1.8 ETIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2. FACTORES DE RIESGO	27
1.9 COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	31
1.9.1 SÍNTOMAS Y COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	31
1.9.2 COMPLICACIONES CRÓNICAS.....	33
1.9.2.1 COMPLICACIONES MICROVASCULARES	33
1.9.2.1.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	33
1.9.2.1.2 NEFROPATÍA DIABÉTICA.....	33
1.9.2.1.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	34
1.9.2.1.4 NEUROPATÍA DIABÉTICA	35
1.9.2.2 COMPLICACIONES MACROVASCULARES.....	36
1.9.2.2.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	37
1.9.2.2.2 ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA	37
1.9.2.2.3 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	38
1.9.2.2.4 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	40
1.9.2.3 MIOCARDIOPATÍA DIABETICA	40
1.9.3 OTRAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES	41
1.10 EL SÍNDROME METABÓLICO	42
1.11 EL SISTEMA DE INFORMACIÓN SANITARIO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA	43
1.12 ABORDAJE Y TRATAMIENTOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	44
1.12.1 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA DIABETES MELLITUS	44
1.12.1.1 ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS.....	45
1.12.1.1.1 SULFONILUREAS	46
1.12.1.1.2 BIGUANIDAS	46

1.12.1.1.3	INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA	48
1.12.1.1.4	GLINIDAS O MEGLITINIDAS	48
1.12.1.1.5	TIAZOLIDINEDIONAS O GLITAZONAS	49
1.12.1.1.6	AGONISTAS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1	50
1.12.1.1.7	INHIBIDORES DE LA ENZIMA DIPEPTIL PEPTIDASA 4	52
1.12.1.1.8	INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO GLUCOSA	53
1.12.1.1.9	HORMONAS PANCREÁTICAS. INSULINA Y ANALOGOS	54
1.12.1.1.10	TRATAMIENTOS COMBINADOS PARA DIABETES MELLITUS	57
1.13	EDUCACION PARA LA SALUD.....	63
1.14	GASTO FARMACEUTICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 2	65
1.15	GUIAS CLÍNICAS Y DOCUMENTOS DE REFERENCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA	67
2	OBJETIVOS	73
2.1	HIPOTESIS.....	73
2.2	OBJETIVO PRINCIPAL	73
2.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	73
3	MATERIAL Y MÉTODOS	75
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	75
3.2	PERIODO DE ESTUDIO	75
3.3	AMBITO DEL ESTUDIO	75
3.4	POBLACIÓN DE ESTUDIO	79
3.5	CRITERIOS DE INCLUSION.....	81
3.6	CRITERIOS DE EXCLUSION	82
3.7	CRITERIOS DE CALIDAD SEGÚN DOCUMENTOS DE REFERENCIA.....	82
3.8	FUENTES DE INFORMACION.....	84
3.9	ASPECTOS ÉTICOS Y OBTENCION DE DATOS	86
3.10	TAMAÑO MUESTRAL.....	87
3.11	TRATAMIENTO DE LOS DATOS	87
4	RESULTADOS	91
4.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.....	91
4.2	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE INICIO EN LOS AÑOS 2015 a 2019.....	98
4.3	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE INICIO EN LOS AÑOS 2015 a 2019.....	101
4.4	MESES DE RETRASO EN EL REGISTRO DIAGNÓSTICO.....	121
4.5	TIEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO 2015 A 2019	129
4.6	MOTIVOS PARA EL INICIO CON DISTINTAS PAUTAS FARMACOLÓGICAS.....	144
4.6.1	INFLUENCIA DE LA HbA1c EN LA PAUTA DE INICIO DEL TRATAMIENTO.....	144

4.6.2	TRATAMIENTOS INICIALES EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIENCIA RENAL	154
4.6.3	TRATAMIENTOS INICIALES EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIENCIA CARDIACA	161
4.6.4	TRATAMIENTO DE INICIO EN MONOTERAPIA EN ANGINA DE PECHO E INFARTO DE MIOCARDIO.....	165
4.6.5	SELECCIÓN DE TRATAMIENTOS INICIALES EN LOS PACIENTES MAYORES O NO DE 75 AÑOS.....	167
4.6.6	TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD.....	168
4.6.7	MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL CON METFORMINA EN MONOTERAPIA A POLITERAPIA.....	174
5	DISCUSIÓN.....	185
5.1	CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA MUESTRA	185
5.2	DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS INICIALES UTILIZADOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	186
5.3	DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS INICIALES UTILIZADOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 SEGÚN PROBLEMAS DE SALUD.....	191
5.4	DESCRIPCIÓN DE LOS PRIMEROS CAMBIOS DE TRATAMIENTOS EN PACIENTES TRATADOS CON METFORMINA.....	194
5.5	LIMITACIONES Y PROPUESTAS DE FUTURO	194
6	CONCLUSIONES	199
7	BIBLIOGRAFIA.....	205
8	ANEXO	227

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (Study)

ADA: Asociación Americana de Diabetes

ADH: hormona antidiurética

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease (Study)

AEM: Agencia española de medicamentos

ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes Mellitus

ar GLP1: Análogos del péptido 1 similar a glucagón

CEIM: Comité ético de investigación con medicamentos

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalarios

CRG: Clinical Risk Groups

CV: Comunitat Valenciana

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DG: Diabetes mellitus gestacional

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and drug administration

GADA: Glutamate decarboxylase antibodies

GLP-1: Péptido similar al glucagón-1

GPC: Guías de práctica clínica

IDPP4: Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4

IMC: Índice de masa corporal

IOM: Institute of Medicine

IRC: Insuficiencia renal crónica

iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2

KATP: Canales de potasio sensibles a la adenosina

LADA: Diabetes latente autoinmune en el adulto

MODY: Maturity onset diabetes of the Young

NHANES: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos

NICE: National institute for clinical excellence

OCDE: Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos

OMS: Organización Mundial de la salud

PROSIGA: Procedimiento de solicitud, tratamiento y cesión de datos de carácter sanitario en SIA-GAIA

redGDPS: Red de grupos de estudio de la diabetes en atención primaria de la salud

RWD: Real-World Data

SCP: Sistema Clasificación Pacientes

SEC: Sociedad española de cardiología

SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabim

SED: Sociedad española de diabetes

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SEEN: Sociedad española de endocrinología

SEMERGEN: Sociedad española de médicos de atención primaria

SEMFYC: Sociedad española de medicina familiar y comunitaria

SEMI: Sociedad española de medicina intensiva

SIA: Sistema de Información de la Asistencia ambulatoria

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SIP: Sistema de Información Poblacional

TFG: Tasa de filtrado Glomerular

TTOG: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la DM, tomado de OMS 2019	23
Tabla 2. Criterios diagnósticos prediabetes y diabetes mellitus según ADA y OMS.....	24
Tabla 3. Objetivos de control de la ADA 2018. Tomados de la redGDPS 2018.....	26
Tabla 4. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa.....	27
Tabla 5. Pronóstico de la ERC según FG y albuminuria KDIGO 2012.....	34
Tabla 6. Manifestaciones del compromiso cutáneo en pacientes con DM.....	42
Tabla 7. Insulinas comercializadas.....	55
Tabla 8. Educación diabetológica en DM2. Contenidos de las intervenciones.....	65
Tabla 9. Centros sanitarios del departamento Valencia Clínico Malvarrosa.....	77
Tabla 10. Distribución de DM2 por género en población de 85 a 100 años en 2015	92
Tabla 11. Presentaciones y vías de administración de fármacos antidiabéticos en el periodo 2015 a 2019.....	99
Tabla 12. Antidiabéticos no insulínicos que se prescriben como inicio del tratamiento, bien en una sola forma farmacéutica o en dos formas o presentaciones (Todos 2 p.a.)	105
Tabla 13. Tratamientos en pacientes con DM2 en dos formas farmacéuticas, en los casos de existir combinadas.	107
Tabla 14. Otras formas de iniciar el tratamiento de la DM2 con más de dos principios activos no insulínicos	108
Tabla 15. Insulinas utilizadas en 2015 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia	113
Tabla 16. Insulinas utilizadas en 2016 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia	114
Tabla 17. Insulinas utilizadas en 2017 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia	115
Tabla 18. Insulinas utilizadas en 2018 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia.	116
Tabla 19. Insulinas utilizadas en 2019 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia.	117
Tabla 20. Inicio del tratamiento en diabéticos tipo 2 con metformina más insulinas durante el año 2015.....	119
Tabla 21. Inicio del tratamiento en diabéticos tipo 2 con metformina más insulinas durante el año 2019.....	120
Tabla 22. Prescripciones con más de dos principios activos en el inicio del tratamiento en 2015.	121
Tabla 23. Prescripciones con más de dos principios activos en el inicio del tratamiento en 2016	121
Tabla 24. Diagnósticos en 2015 de DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico.	122
Tabla 25. Diagnósticos en 2016 de DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico	123
Tabla 26. Diagnósticos en 2017 de DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico	124
Tabla 27. Diagnósticos en 2018 como DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico.....	125
Tabla 28. Diagnósticos en 2019 como DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico.....	127

Tabla 29. Diagnósticos como DM2 en el periodo 2015 a 2019 con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico.....	128
Tabla 30. Porcentaje de pacientes diagnosticados de DM con retraso respecto de los conocidos	129
Tabla 31. Tiempo en meses hasta establecer un tratamiento en los diagnosticados cuando el tiempo es mayor o igual a 0	130
Tabla 32. Resultados del test de Shapiro-Wilk sobre el tiempo en meses hasta establecer un tratamiento en los diagnosticados en 2015 cuando el tiempo es mayor o igual a 0	130
Tabla 33. Estudio de la relación entre la edad y el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento de la DM2.....	131
Tabla 34. Estudio de la relación entre la edad y el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento de la DM2 si no se realiza en el mismo día.....	131
Tabla 35. Estudio de la diferencia de tiempos en la prescripción entre mujeres y hombres mediante la U de Mann-Whitney con el tiempo 0 incluido.	132
Tabla 36. Estudio de la diferencia de tiempos en la prescripción entre mujeres y hombres mediante la U de Mann-Whitney con el tiempo 0 no incluido.....	133
Tabla 37. Estudio de la normalidad de la distribución de la variable HbA1c	138
Tabla 38. Estudio de la normalidad de la distribución de la variable tiempo	139
Tabla 39. Test no paramétrico de Spearman entre HbA1c y tiempo.....	139
Tabla 40. Estudio de la normalidad de la distribución de la HbA1c y el tiempo en los hombres	140
Tabla 41. Test no paramétrico de Spearman entre HbA1c y tiempo en hombres	141
Tabla 42. Estudio de la normalidad de la distribución de la HbA1c y el tiempo en las mujeres	142
Tabla 43. Test no paramétrico de Spearman entre HbA1c y tiempo en mujeres.....	142
Tabla 44. Estudio de la diferencia en el tiempo de prescripción entre hombres y mujeres. ...	143
Tabla 45. Prueba U de Mann Whitney comparando tiempos de inicio de la prescripción en pacientes con HbA1c < 6,5 frente a los pacientes con HbA1c ≥ 6,5	144
Tabla 46. Estudio de la normalidad de las muestras a través del test de Shapiro-Wilk	145
Tabla 47. Test de Kruskal-Wallis mostrando diferencia significativa entre las muestras	145
Tabla 48. Descriptiva de la gráfica anterior de cajas y bigotes sobre las tres pautas de tratamiento.	146
Tabla 49. Estudio de la diferencia de tres formas de tratamiento inicial de la DM2 en función de la HbA1c	146
Tabla 50. Estudio de la normalidad de la distribución de las tres muestras de tratamientos a través del test de Shapiro-Wilk	148
Tabla 51. Test de Kruskal-Wallis mostrando diferencia significativa entre las muestras en hombres	148
Tabla 52. Descriptiva de la ilustración 85 sobre las tres pautas de tratamiento en hombres..	149
Tabla 53. Estudio de la diferencia de tres formas de tratamiento inicial de la DM2 en función de la HbA1c en hombres	149
Tabla 54. Estudio de la normalidad de las muestras a través del test de Shapiro-Wilk	151
Tabla 55. Test de Kruskal-Wallis mostrando diferencia significativa entre las muestras en mujeres	151
Tabla 56. Descriptiva de la ilustración 86 sobre las tres pautas de tratamiento en mujeres. ..	152
Tabla 57. Estudio de la diferencia de tres formas de tratamiento inicial de la DM2 en función de la HbA1c en mujeres	152
Tabla 58. Orden de elección del tratamiento de inicio en DM2	154
Tabla 59. Moléculas en monoterapia de inicio del tratamiento en la DM2 e IR.	155

Tabla 60. Combinaciones de p.a. con los que inician los tratamientos los pacientes con DM2 e IR.....	156
Tabla 61. Moléculas con las que inician los pacientes con DM2 y TFG<15.	157
Tabla 62. Inicio del tratamiento farmacológico en monoterapia en pacientes con DM2 y TFG entre 15 y 29 ml/min.....	157
Tabla 63. Inicio del tratamiento farmacológico en pacientes con DM2 y TFG entre 15 y 29 ml/min	157
Tabla 64. Inicio del tratamiento farmacológico en pacientes con DM2 y TFG entre 30 y 44 ml/min	158
Tabla 65. Dobles tratamientos en pacientes con DM2 y TFG entre 30 y 44 ml/min.	158
Tabla 66. Terapia triple en IR moderada grave.....	158
Tabla 67. Tratamiento farmacológico de inicio en pacientes con DM2 y TFG leve-moderado entre 45 y 59 ml/min.	159
Tabla 68. Tratamiento en biterapia cuando la TFG indica IR leve-moderada.....	160
Tabla 69. Triple terapia en pacientes con TFG entre 45 y 59 ml/min.	160
Tabla 70. Cuadruple tratamiento en paciente con TFG entre 45 y 59 ml/min	161
Tabla 71. Inicio en monoterapia en los pacientes con IC.....	162
Tabla 72. Biterapia en pacientes con DM2 e IC.....	163
Tabla 73. Inicio del tratamiento farmacológico en pacientes con DM2, IR e IC.	164
Tabla 74. Tratamiento farmacológico de inicio en monoterapia de los pacientes con DM2 y enfermedades isquémicas cardíacas (angina de pecho e infarto).....	165
Tabla 75. Biterapia en pacientes con infarto y angina de pecho, como tratamiento inicial. ...	166
Tabla 76. Triple tratamiento en pacientes con Infarto o angina de pecho.....	167
Tabla 77. Frecuencias observadas de utilización de metformina	167
Tabla 78. Frecuencias esperadas de utilización de metformina	168
Tabla 79. Frecuencias observadas de utilización de iDPP4	168
Tabla 80. Frecuencias esperadas de utilización de iDPP4	168
Tabla 81. Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC	169
Tabla 82. Tratamiento farmacológico con un solo p.a. en pacientes con DM2 y Obesidad IMC>30	170
Tabla 83. Inicio del tratamiento farmacológico con metformina y otro principio activo	171
Tabla 84. Tratamientos farmacológicos iniciales con 3 p.a. en pacientes obesos	173
Tabla 85. Inicio de los tratamientos con cuatro p.a. en pacientes obesos.	173
Tabla 86. Descriptiva del tiempo que pasa para cambiar de metformina en monoterapia a otro tratamiento farmacológico.	175
Tabla 87. Descriptiva del tiempo que pasa para cambiar de metformina en monoterapia a otro tratamiento farmacológico según sexo de los pacientes.....	175
Tabla 88. Estudio de la significación estadística en la diferencia de tiempos para cambiar de tratamiento.	176
Tabla 89. Test de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de las variables tiempo de cambio de tratamiento en ambos sexos.....	176
Tabla 90. Valores de HbA1c previos al cambio de tratamiento.....	176
Tabla 91. Test de Shapiro-Wilk para el estudio de la normalidad de los valores de la variable HbA1c.	176
Tabla 92. Estudio de la correlación entre el tiempo para cambiar el tratamiento y el valor de HbA1c.	177
Tabla 93. Estudio de la correlación entre el tiempo transcurrido desde la última determinación de HbA1c y el tiempo transcurrido para el cambio de tratamiento desde esta determinación	177

Tabla 94. Cambio de tratamiento con supresión de metformina cambiando a triple terapia .	178
Tabla 95. Cambio de tratamiento con supresión de metformina instaurando doble terapia..	179
Tabla 96. Cambio de tratamiento manteniendo metformina con cuádruple terapia:	180
Tabla 97. Cambio de tratamiento manteniendo metformina con triple terapia:.....	180
Tabla 98.Cambio de tratamiento manteniendo metformina con doble terapia	181

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Mecanismo de la aterogénesis intracraneal relacionada con la DM	39
Ilustración 2. Desarrollo farmacológico del tratamiento de la DM. Tomado de John R. White Jr. A Brief 2014.....	44
Ilustración 3. Agonistas del receptor de GLP-1 y ensayos de resultados cardiovasculares, 2019	50
Ilustración 4. Efectos terapéuticos de análogos de la GLP-1.	51
Ilustración 5. Perfiles farmacocinéticos aproximados de insulinas.	56
Ilustración 6. Esquema de insulinización.	57
Ilustración 7. Algoritmo de insulinización ADA-EASD.....	57
Ilustración 8. Secuencia de introducción de los fármacos antidiabéticos.....	58
Ilustración 9. Propiedades de los fármacos antidiabéticos.....	59
Ilustración 10. Insulinización en la DM2.....	59
Ilustración 11. Inicio del tratamiento de la DM2 con antidiabéticos no insulínicos.....	61
Ilustración 12. Introducción de un segundo fármaco no insulínico en la DM2.	61
Ilustración 13. Introducción de un tercer fármaco antidiabético no insulínico en la DM2.	62
Ilustración 14. Esquema del tratamiento con antidiabéticos no insulínicos.	62
Ilustración 15. Algoritmo sobre cambios en el estilo de vida en DM2.....	63
Ilustración 16. Gasto sanitario total mundial DM en 2019.....	65
Ilustración 17. Algoritmo terapéutico DM2.	69
Ilustración 18. Algoritmo terapéutico de la DM2.....	70
Ilustración 19. Mapa provincial de la Comunidad Valenciana.	75
Ilustración 20. Localización geográfica de la C.V. en España.....	76
Ilustración 21. Mapa del departamento con los Centros sanitarios.	78
Ilustración 22. Organización territorial Sanitaria de la Comunitat Valenciana.....	79
Ilustración 23. Pirámide de población Comunidad Valenciana, enero de 2020.....	80
Ilustración 24. Población con número SIP por años.....	80
Ilustración 25. Población con número SIP y médico asignado.....	81
Ilustración 26. Distribución por género de los diabéticos/as al inicio del estudio en 2015	91
Ilustración 27. Distribución de DM2 por género y edad en la población general año 2015.	92
Ilustración 28. Distribución de DM2 por género y edad, años 2016 a 2019.....	93
Ilustración 29. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2015.	94
Ilustración 30. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2016.	95
Ilustración 31. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2017.	95
Ilustración 32. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2018.	96
Ilustración 33. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2019.....	97
Ilustración 34. Evolución del número de diagnosticados de DM2 entre 2015 y 2019.	97
Ilustración 35. Evolución de la prevalencia conocida de DM2 en los años 2015 a 2019	98
Ilustración 36. Mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 entre los años 2015 a 2019 y mortalidad general en España	98
Ilustración 37. Distribución de las presentaciones con las que inician tratamiento los diabéticos tipo II entre 2016 y 2019	99
Ilustración 38. Evolución de la presentación farmacológica para el tratamiento inicial de la DM2	100
Ilustración 39. Distribución de inicio de tratamiento farmacológico entre medicamentos insulínicos y no insulínicos entre el año 2015 y 2019.	100
Ilustración 40. Inicio de los tratamientos de la DM2 con metformina y sin ella entre 2015 y 2019	101

Ilustración 41. Porcentaje de inicio del tratamiento farmacológico de la DM2 con metformina durante los años 2015 a 2019.....	102
Ilustración 42. Porcentajes de prescripción en tratamientos de inicio de metformina sola y con otros principios activos de 2015 a 2019.....	102
Ilustración 43. Porcentaje de pacientes con DM2 que inician su tratamiento con metformina sola en el periodo 2015 a 2019.	103
Ilustración 44. Metformina como inicio del tratamiento de la DM2 en monoterapia.	103
Ilustración 45. Grupos de Antidiabéticos no insulínicos en combinación con metformina.	104
Ilustración 46. Inicio de tratamientos con dos principios activos no insulínicos separados en formas farmacéuticas independientes en la DM2.	106
Ilustración 47. Metformina y otro AO en una sola presentación como tratamiento de inicio.	107
Ilustración 48. Fármacos de inicio en monoterapia con un grupo diferente a insulinas y biguanidas durante el periodo 2015 a 2019	108
Ilustración 49. Evolución global del inicio en monoterapia con un grupo diferente a insulinas y biguanidas durante el periodo 2015 a 2019	109
Ilustración 50. Porcentaje de inicio de tratamientos con antidiabéticos no insulínicos diferentes a biguanidas respecto al total de inicio de tratamientos.....	109
Ilustración 51. Fármacos de inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2015.....	110
Ilustración 52. Distribución de fármacos inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2016.....	111
Ilustración 53. Inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2017.....	111
Ilustración 54. Inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2018.....	112
Ilustración 55. Inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2019.....	112
Ilustración 56. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2015.....	113
Ilustración 57. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2016.....	114
Ilustración 58. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2017.....	115
Ilustración 59. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2018.....	116
Ilustración 60. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2019.....	117
Ilustración 61. Inicio de tratamiento en DM2 con insulinas como tratamiento único durante los años 2015 a 2019	118
Ilustración 62. Inicio del tratamiento en diabéticos tipo 2 con metformina más insulinas durante el año 2015.....	118
Ilustración 63. Inicio del tratamiento en diabéticos tipo 2 con metformina más insulinas durante el año 2017.....	119
Ilustración 64. Inicio del tratamiento en la DM2 simultaneando insulina y metformina	120
Ilustración 65. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2015.....	123
Ilustración 66. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2016.....	124

Ilustración 67. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2017	125
Ilustración 68. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2018.....	126
Ilustración 69. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2019.....	127
Ilustración 70. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en el periodo 2015-2019	128
Ilustración 71. Porcentaje de pacientes tratados sin diagnóstico registrado en la historia de salud.	129
Ilustración 72. Evolución del tiempo medio para instaurar tratamiento tras su diagnóstico. .	131
Ilustración 73. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2015 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 1156 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento	134
Ilustración 74. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2016 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 1209 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento	134
Ilustración 75. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2017 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 1165 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento	135
Ilustración 76. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2018 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 998 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento	136
Ilustración 77. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2019 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 1015 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento	136
Ilustración 78. Histograma de frecuencias mostrando los valores de la HbA1c a las que se les pone tratamiento a los pacientes con DM2.....	138
Ilustración 79. Representación de la dispersión del tiempo en que se tarda en prescribir tratamientos farmacológicos en relación con los valores de HbA1c en el periodo 2015-2019	140
Ilustración 80. Puntos de dispersión entre HbA1c y tiempo en hombres.	141
Ilustración 81. Puntos de dispersión entre HbA1c y tiempo en mujeres.....	143
Ilustración 82. Diagrama de cajas y bigotes de las tres pautas estudiadas	146
Ilustración 83. Diagrama de cajas y bigotes de las tres pautas estudiadas en hombres	149
Ilustración 84. Diagrama de cajas y bigotes de las tres pautas estudiadas en mujeres.	152
Ilustración 85. Complejidad del inicio del tratamiento en pacientes con DM2 e IR.....	154
Ilustración 86. Grupos farmacológicos con los que inician el tratamiento los pacientes con DM2 e IR.....	155
Ilustración 87. Pacientes con DM2 e IR tratados inicialmente con 2 principios activos.....	156
Ilustración 88. Forma de iniciar el tratamiento los pacientes con DM2 e IC.	161
Ilustración 89. Principios activos en pacientes con DM2 y con diagnóstico de IC realizados entre el 2014 y 2019	163
Ilustración 90. Combinación de tratamientos en pacientes con DM2 e IC en biterapia.	164
Ilustración 91. Inicio del tratamiento en los casos de pacientes con DM2, IR e IC.....	165
Ilustración 92. Grupos de inicio del tratamiento en monoterapia en pacientes con DM2 y enfermedades isquémicas cardíacas.	166
Ilustración 93. Grupos de inicio del tratamiento en biterapia en pacientes con DM2 y enfermedad isquémica cardíaca	167
Ilustración 94. IMC de los pacientes del estudio.....	169

Ilustración 95. Distribución por grupos farmacológicos con los que inician el tratamiento farmacológico los pacientes con DM2 y Obesidad en monoterapia.	171
Ilustración 96. Porcentaje de uso de metformina en monoterapia como inicio de tratamiento farmacológico en los pacientes con DM2	174
Ilustración 97. Porcentaje de modificación del tratamiento con metformina en monoterapia respecto al avance de los años de estudio.....	175
Ilustración 98. Tratamientos añadidos, por grupos farmacológicos, a la metformina, en doble terapia	182

1. INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LA DIABETES

La diabetes es una enfermedad caracterizada entre otros síntomas por la poliuria (1) como indica su nombre procedente del griego polys (mucho) y ouron (orina), así un síntoma de la enfermedad suele ser orinar mucho.

Existen dos grupos de enfermedades que comparten este nombre, la diabetes insípida en la que existe una falta absoluta o relativa de secreción o de acción de la hormona antidiurética (ADH) con la consiguiente excreción de un gran volumen de orina diluida (2) y la diabetes mellitus que comprende muchos trastornos relacionados con la hiperglucemia en ausencia de tratamiento. En la diabetes mellitus (DM) se tienen problemas con la insulina, bien en la secreción, en su acción o en ambas. En la DM se produce una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas (3)

1.2 ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA DIABETES MELLITUS

La DM es una enfermedad crónica conocida desde la antigüedad que ha sido observada y descrita por muchos estudiosos a lo largo de los siglos, algunos de los más importantes se recogen a continuación.

La primera vez que se tiene referencia de ella es en el papiro de Ebers (1535 a. de C.) donde, junto con otras enfermedades, se hizo referencia a sus síntomas (4), (5).

Apolonio de Memfis en el Siglo II a. de C. y posteriormente el gran médico griego Areteo de Capadocia del siglo II d. de C., dieron el nombre de diabetes a la enfermedad que en griego significa pasar rápido (como sifón) y la describió como un proceso en el cual la carne se licua y se pierde por la orina, haciendo referencia al gran adelgazamiento que se produce y a la gran cantidad de orina que se elimina. Además, Areteo llegó a distinguir entre la D. “Mellitus” en referencia a que el sabor de la orina es dulce y recuerda a la miel y la D. “Insipidus” que no presenta sabor dulce.

Galeno (siglo II d. de C.) también consideró que se trataba de una afección renal. (6)

En oriente entre los siglos III y VI varios personajes reconocieron la diabetes y los síntomas propios de la descompensación metabólica como son la poliuria, la polidipsia y la polifagia.

El médico árabe Avicena (980 a 1037) planteó la teoría de la implicación del hígado y el sistema nervioso en la enfermedad.

Fue Thomas Willis en el Siglo XVI el que consideró la presencia de una sustancia dulce, como elemento de diagnóstico de la enfermedad y sirvió para que otros científicos establecieran un tratamiento basado en dietas muy hipocalóricas como tratamiento de la diabetes mellitus y en algunos casos también acertó en aportar a los pacientes agua de cal, ya que de esa forma y sin saberlo se combatía la acidosis metabólica.

En el siglo XVII Tomas Syderham (1624 a 1689) indicó que la diabetes era una enfermedad de la sangre en la cual una mala digestión hacía que parte del alimento tuviera que ser eliminado por la orina.

En el siglo XIX, Tromer en 1841 y Fehling en 1850, introdujeron la determinación cualitativa y cuantitativa de la glucosa en orina. Este recurso lo perfeccionó posteriormente S. R. Benedict (1884-1936) con la solución que lleva su nombre y que se puede utilizar en la determinación cuantitativa de la glucosa.

Claud Bernard realizó experimentos que le llevaron a encontrar como órgano implicado el hígado, con la participación del glucógeno y estableció los términos de dintel renal, refiriéndose al punto en que, por la elevada cantidad de glucosa existente en el organismo (sangre), aparece en la orina.

Gracias a la aplicación del método experimental y al desarrollo en química y fisiología en el siglo XIX, se pudo mejorar el abordaje en el tratamiento de la diabetes mellitus que se hacía a base de una importante restricción calórica que debía ajustarse al punto de cese de la glucosuria.

Appolinaire Bouchardat (1806 a 1886) recomendó a sus pacientes seguir dieta hipocalórica, realizar ejercicio físico e incluso probar su orina para comprobar si no estaba dulce y por tanto estaba controlada la enfermedad.

Paul Langerhans (1847-1888) describió unas estructuras en forma de islotes, que forman parte del páncreas.

En 1893 el histopatólogo francés Gustave E. Laguesse sugirió que estas estructuras podían tener una función endocrina. Les llamó entonces “islotes de Langerhans” y que posteriormente se han visto directamente relacionadas con la producción y secreción de insulina y con la diabetes.

Los investigadores que iniciaron la experimentación sobre el tratamiento farmacológico de la diabetes fueron poco reconocidos.

A principios del siglo XX, G.L. Zuelzer, consiguió sacar del coma diabético a un paciente, utilizando extracto de páncreas; pero no pudo continuar con las investigaciones por falta de apoyo, como también le ocurrió a E. L. Scott con sus experimentos con perros y una sustancia proveniente del páncreas. El fisiólogo Nicholae Paulescu (1869-1931), en 1921 utilizó un extracto pancreático que llamó “pancréina” para disminuir la excreción urinaria de glucosa y cuerpos cetónicos mediante inyección, pero también fue infravalorado al igual que los investigadores Hédon e Ibrahim.

Por ello el reconocimiento inicial por el aislamiento de la insulina en 1921 fue para los científicos Frederick Grant Banting y John J.R. MacLeod y posteriormente para Charles Best y con este hecho se inician los tratamientos farmacológicos de la diabetes. (7) (8) (9)

1.3 LA DIABETES EN EL CONTEXTO DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

En España se produjo durante el siglo XX un proceso de transición demográfica y epidemiológica. La disminución de la natalidad y el aumento en la esperanza de vida ha producido una población envejecida pasando del predominio de las enfermedades transmisibles a las enfermedades crónicas no transmisibles, y en este contexto destaca la influencia de la alimentación y la nutrición sobre la salud como elemento común a todas las enfermedades crónicas. (10) (11) (12)

Esta situación parece tambalearse actualmente con la pandemia por coronavirus que hemos sufrido, pero recordemos que no ha sido la primera de ellas y que todas se han superado en los países desarrollados, gracias a elementos tales como la cuarentena, la inmunización y el saneamiento. En otras enfermedades transmisibles se han encontrado tratamientos que sin lograr de momento curar la enfermedad, sí que han logrado su control, quedándose como enfermedades crónicas como es el caso de la infección por VIH. (13)

Por tanto, es previsible que, pasado un tiempo, las enfermedades crónicas no transmisibles, sigan representando la primera causa de morbilidad y mortalidad en España (14) y en los países de nuestro entorno, donde aún en años de pandemia son mayoritarias las enfermedades crónicas (15).

Entre ellas cabe destacar los cuatro tipos principales de enfermedades no transmisibles que son: Las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes.

Según la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) en 2008 murieron 550.000 personas por estas enfermedades de forma prematura representando un coste de 115.000 millones de euros (16) (17). Es por ello que las administraciones sanitarias han elaborado estrategias para su abordaje, tanto a nivel internacional, como nacional (18) y en el caso de España, a nivel autonómico (10) (19).

1.4 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

Los distintos organismos de ámbito internacional y nacional clasifican la diabetes basándose fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas y hacen revisiones periódicas del tema.

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Latinoamericana de Diabetes Mellitus (ALAD) se clasifica en las siguientes categorías:

- Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), debida a la destrucción de las células β autoinmunes, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), debida a una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina de células β con frecuencia en el contexto de resistencia a la insulina.
- Diabetes mellitus gestacional (DG) entendida como la diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación.
- Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, p. Ej., Síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de madurez en los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis) y enfermedades inducidas por fármacos o productos químicos (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA o después de un trasplante de órganos) (20). Anteriormente la DM1 se denominaba también diabetes insulín dependiente y la Tipo II no insulín dependiente, pero se retiraron estas denominaciones ya que en la diabetes tipo II puede requerirse el tratamiento con insulina. (21) (22). La diabetes latente autoinmune en el adulto (diabetes tipo LADA) también ha sido

denominada diabetes 1.5 considerándose una forma de diabetes tipo I en el adulto o como una forma híbrida de diabetes en la cual existe un problema autoinmune genético, especialmente anticuerpos anti-GAD (GADA), con una clínica semejante a la DM2, por esta razón, se considera que pueden existir pacientes diagnosticados de DM2 y que podrían haberse diagnosticado como diabetes tipo LADA, actualmente la denominan diabetes inmunomediada de evolución lenta de adultos. (23) (24) (25).

En 1999, la Organización Mundial de la salud (OMS) consideró que aparte de las características etiológicas y fisiopatológicas, la clasificación debería responder a las etapas de la enfermedad (22), como se expone en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de la DM, tomado de OMS 2019

Diabetes Tipo I
Diabetes Tipo II
Forma híbrida de diabetes
Diabetes inmunomediada de evolución lenta de adultos (anteriormente diabetes LADA)
Diabetes Tipo II propensa a la cetosis
Otras formas de diabetes
Diabetes Monogénicas
Defectos monogénicos en la función de células β
Defectos monogénicos en la acción de la insulina
Enfermedades del páncreas exocrino
Desordenes endocrinos
Inducida por fármacos o productos químicos
Infecciones
Formas específicas poco frecuentes de diabetes inmunomediada
Otros síndromes genéticos a veces asociados con la diabetes
Diabetes no clasificada
Esta categoría debe usarse temporalmente cuando no hay una categoría de diagnóstico clara, especialmente cerca del momento de diagnóstico de diabetes
Hiper glucemia detectada por primera vez durante el embarazo
Diabetes mellitus en el embarazo
Diabetes mellitus gestacional

La diabetes tipo MODY (maturity onset diabetes of the young) correspondería a un grupo de enfermedades incluido entre los defectos monogénicos en la función de células β pancreáticas, con inicio precoz y herencia autosómica dominante, que representa aproximadamente el 1-5% de las diabetes diagnosticadas. El diagnóstico se realiza antes de los 25 años de edad, no se encuentra autoinmunidad ni resistencia a la insulina, el páncreas conserva cierta capacidad de secreción de insulina y el niño no tiene por qué ser obeso. (26) (27)

Hay personas que no cumplen los criterios diagnósticos de diabetes y sin embargo presentan elevaciones anormales de la glucemia. Estas personas, son asintomáticas, pero tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes y tener complicaciones cardiovasculares, en estos casos se considera que tienen una prediabetes. Existen dos formas de prediabetes dependiendo de si

existe elevación glucémica en ayunas (glucemia basal alterada) o tras la ingesta (intolerancia a la glucosa), también pueden darse las dos situaciones juntas. (28) (29)

1.5 DIAGNÓSTICO Y CRIBADO DE LA DIABETES MELLITUS

Los tipos de diabetes mellitus más frecuentes son la Tipo I y sobre todo la Tipo II. El diagnóstico certero de estos tipos de diabetes, se realiza mediante pruebas de laboratorio. Estas pruebas de laboratorio se realizan cuando el paciente presenta síntomas tales como poliuria, prurito, polidipsia, polifagia o adelgazamiento o por cumplir criterios personales y familiares determinados, ya que no existen evidencias que justifiquen el cribado universal. (30) (31) (32)

Los valores consensuales que se establecen en el diagnóstico de la diabetes, se basan en el incremento del riesgo de enfermedades microvasculares, especialmente la retinopatía.

Los valores que conllevan un aumento de la mortalidad cardiovascular no se han precisado y por tanto, realmente aunque aceptados, no hay criterios claros para el establecimiento del diagnóstico de diabetes. Los criterios diagnósticos para la diabetes y para la prediabetes (33) (34) (35) (36) (37) (38) se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios diagnósticos prediabetes y diabetes mellitus según ADA y OMS. Elaboración propia

PRUEBA	ADA		OMS	
	Prediabetes	Diabetes	Prediabetes/ regulación de la glucosa alterada	Diabetes
1.- Glucosa plasmática ayunas* en al menos 2 ocasiones.	100-125 mg/dl	≥126 mg/dl En dos ocasiones	110-125 mg/dl	≥126 mg/dl En dos ocasiones
2.- Glucosa Plasmática a las 2 h. durante un TTOG ¹	140-199 mg/dl	≥200 mg/dl	140-199 mg/dl	≥200 mg/dl
3.- Glucosa Plasmática Casual + síntomas clásicos ²		>200 mg/dl		>200 mg/dl
4.- HbA1c ³	5,7–6,4%	≥6,5%		≥6,5%

*Se considera ayunas cuando no se han ingerido alimentos, al menos, en las 8 horas anteriores.

¹TTOG.- Test de tolerancia oral a la glucosa, es necesario un ayuno mínimo de 8 horas, se hace determinación de glucosa basal y otra tras la ingesta de una solución con 75 g de glucosa anhidra.

²Síntomas clásicos de hiperglucemia. - Poliuria, polidipsia y adelgazamiento sin causa conocida.

³HbA1C: Hemoglobina glucosilada; OMS

Tres estudios observacionales en 1997 ayudaron al comité de expertos de la ADA a establecer el diagnóstico de la diabetes ya que eran los valores en los que se elevaba linealmente el riesgo

de aparición de retinopatía diabética, estos estudios se realizaron sobre diferentes poblaciones; egipcia, indios Pima y la población de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de los Estados Unidos. Estableciendo los niveles por debajo de los cuales era poco frecuente la retinopatía y que por encima de ella se elevaba de una forma lineal. (39)

No se ha demostrado que un cribado poblacional reduzca la morbimortalidad, pero sí es conveniente detectar la enfermedad en sus inicios, para evitar complicaciones, mediante un cribado selectivo oportunista. Existen diferencias entre los criterios de unas Guías de práctica clínica (GPC) y otras, la ADA propone:

- Mayores de 45 años, una prueba de analítica de detección.
- Menores de 45 años, realizar la prueba cuando existe sobrepeso, obesidad u otros factores de riesgo tales como prediabetes, presencia de diabetes en familiares de primer grado, pertenencia a determinadas razas o etnias (afroamericano, latino, nativo americano, asiáticos), mujeres con diagnóstico previo de DG, enfermedad cardiovascular conocida, hipertensión arterial, dislipemia, ovario poliquístico, sedentarismo, obesidad severa o acantosis nigricans. Se repetirá la prueba cada tres años, excepto en el caso de prediabetes que será anual. (40)

1.6 OBJETIVOS DEL CONTROL GLUCÉMICO

Los objetivos de control en el paciente diabético son individualizados, dependiendo del tipo de diabetes, edad del paciente, años de evolución y presencia de hipoglucemias entre otros.

El abordaje debe ser multifactorial, no centrándose únicamente en la glucemia, para lograr un beneficio no solo a corto plazo, con la disminución de síntomas, si no a largo plazo con la disminución de las complicaciones y el riesgo cardiovascular. Existe ya evidencia sobre los beneficios cardiovasculares de algunas moléculas pertenecientes a las familias de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) y análogos del péptido 1 similar a glucagón (arGLP1) (41).

De forma general los objetivos de control que propone la ADA en 2018 se presentan en la tabla 3, (42):

Tabla 3. Objetivos de control de la ADA 2018. Tomados de la redGDPS 2018

		Objetivos de control
HbA1c	Corta evolución y bajo riesgo de hipoglucemia	< 6,5 % ^a
	Hipoglucemia, larga evolución o comorbilidad	7-8 %
Glucemia en ayunas		80-130 mg/dl
Glucemia posprandial		< 180 mg/dl
Colesterol no-HDL		< 130 mg/dl
LDL^b	No ECV y/o >75 años	< 100 mg/dl
	ECV y < 75 años	< 70 mg/dl
HDL	Hombres	> 40 mg/dl
	Mujeres	>50 mg/dl
HTA^{2,3}	Sin nefropatía/retinopatía	120-140/80-90 mm Hg
	Con nefropatía/retinopatía	<130/80 mm Hg
Tabaco		Abstinencia
^a Los valores de HbA1c corresponden a una normalidad de los criterios diagnósticos ADA 2010.		
^b Si no se puede llegar al control, reducir el 30-40 % de las cifras basales.		

El objetivo individualizado de control de la diabetes, valorado a través de la HbA1c, puede depender de características tales como: La no fragilidad, el bajo riesgo de hipoglucemia, la ausencia de comorbilidades asociadas, la alta motivación del paciente y su autocuidado, el alto nivel de recursos o la elevada esperanza de vida, que permiten una mayor exigencia manteniendo un objetivo de HbA1c < 6,5%. O por el contrario un objetivo de HbA1c mayor por la existencia de fragilidad, elevado riesgo de hipoglucemia, comorbilidades asociadas (micro/macrovasculares), baja motivación y autocuidado, el bajo nivel de recursos o la reducida esperanza de vida (43).

1.7 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

La Federación Internacional de Diabetes (FID) estimó que en 2017 había 451 millones de personas adultas con diabetes en el mundo y que casi la mitad de los diabéticos no habían sido diagnosticados. Además, se estimaba que 374 millones de personas tenían intolerancia a la glucosa (ITG) (44).

La prevalencia de la diabetes está aumentando, por múltiples razones, tales como el envejecimiento poblacional, la mejora de los tratamientos y los cambios de hábitos de vida, de alimentación y el sedentarismo.

La incidencia de la DM1 es de 11-15 casos por 100.000 habitantes/año, y se produce generalmente en la edad infantil o juvenil, la DM2 según el documento “los sistemas sanitarios

en los países de la Unión Europea” de 2017 encuentra una prevalencia auto declarada de diabetes del 7% para la Unión Europea y del 6,9% para España (45).

En el estudio Di@betes con un total de 5.072 individuos de ≥ 18 años (41,6% hombres y 58,4% mujeres) participantes en el seguimiento, se encontró una prevalencia real ajustada por edad y sexo del 13,8% de la población adulta española y casi el 30% de la población del estudio presentaba alguna alteración de la glucosa (46), similares a las obtenidas en el estudio Valencia referidas a la CV (DM 14,1%), en el que también se evidenció un importante problema de prediabetes en un 33% de la población, tabla 4. (47)

Tabla 4. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Tomado de Di@bet.es Study 2011

	PREVALENCIA	I.C.
DM Conocida	7,80%	6,97-8,59%
DM Desconocida	6%	5,4-6,7%
DM Total	13,80%	12,8-14,7%
GB alterada (IFG)	3,40%	2,9-4%
Tolerancia anormal Glucosa (IGT)	9,20%	8,2-10,2%
IFG+IGT	2,20%	1,7-2,7%

En el año 2015, en la segunda fase del estudio di@bet.es para determinar la incidencia de diabetes tipo 2 en España, y los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de la DM2. Se encontró una incidencia, ajustada por edad, sexo y forma de detección, de 11,6 casos/1.000 personas-año (IC95% = 11.1– 12.1).

La perspectiva futura, a pesar de los grandes avances, es que también en España se produzca un aumento del problema, debido a la creciente obesidad y al envejecimiento de la población, ya que la DM2 es más prevalente cuando aumenta la edad. (48)

1.8 ETIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2. FACTORES DE RIESGO

La diabetes mellitus más frecuente es la de tipo 2, se caracteriza por una hiperglucemia crónica en ausencia de modificación de los estilos de vida o/y tratamiento farmacológico. Existen dos mecanismos patogénicos de base:

- Disfunción progresiva de las células β de los islotes pancreáticos que con el tiempo producen una reducción en la secreción de insulina y una supresión inadecuada de la secreción de glucagón.

- Resistencia a la insulina periférica y por tanto de sus acciones metabólicas sobre las células.

La resistencia a la insulina exige una mayor cantidad de esta, que puede que no se tenga capacidad para producirla, también se produce entonces una interrupción en la regulación de la glucosa hepática, que tiene repercusión sobre la tolerancia a la glucosa.

La obesidad, especialmente la abdominal, es un factor importante en la resistencia a la insulina, pero mientras esta se compensa con una mayor producción de insulina, la homeostasis de la glucosa se mantiene estable.

A la DM2 le preceden alteraciones en el metabolismo de la glucosa que, aunque no produce síntomas, si puede producir problemas microvasculares al pasar el tiempo (49).

En la DM2 se pueden observar 3 etapas:

- Primera etapa, aparición de un estado de resistencia periférica a la insulina, normalmente con valores de normales de glicemia.
- Una segunda etapa con una mayor resistencia a la insulina más marcada a nivel de tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) con una mayor producción de insulina, que no llega a compensar y mantener la homeostasis y se producen hiperglucemias frecuentemente posprandiales.
- Etapa final, las células β pancreáticas disminuyen en su funcionamiento y capacidad de síntesis de insulina, desencadenándose ya una diabetes diagnosticable con hiperglucemias en ayuno (50).

En la mayoría de los casos el riesgo de padecer DM2 es atribuible a factores genéticos mediante aproximaciones poligénicas. Las razones que indican esta influencia genética son:

- La prevalencia de DM2, en grupos étnicos que viven en la misma zona, son diferentes, esto ocurre por ejemplo en Estados Unidos con la población afroamericana, con los indios pima y con los nativos americanos que presentan una mayor prevalencia que en la población blanca.
- Entorno al 40% de los pacientes con DM2 tiene al menos un familiar que también la han padecido.

- Los familiares de primer grado de pacientes con DM2 tienen con frecuencia alteraciones del metabolismo de la glucosa y disfunción de la célula β , años antes de desarrollar la DM2.

- La DM2 es más frecuente en las personas obesas, pero los sujetos delgados sanos hijos de pacientes diabéticos también tienen alterado el metabolismo no oxidativo de la glucosa y presentan resistencia a la insulina años antes de tener hiperglucemia, deteriorándose con mayor rapidez la sensibilidad a la insulina, que las personas que no tienen padres diabéticos.

Sin embargo, en los datos de las grandes series de gemelos univitelinos y bivitelinos observamos una contribución genética para la DM2 de sólo una quinta parte de la covarianza, además los lentos cambios en la genética no explican el aumento de los últimos años en la prevalencia de la diabetes, coincidiendo con un aumento de la obesidad, un gran cambio en el estilo de vida, de alimentación excesiva y baja actividad física.

Cuando se investiga los efectos de la dieta y el ejercicio físico sobre la prevención de la diabetes se encuentran resultados que apoyan la contribución de estos elementos en la evolución de la DM2 (51) (52), se ha encontrado la posibilidad de detener el progreso de la enfermedad a través de la cirugía bariátrica. (49) (53)

En general se consideran como factores de riesgo para padecer una DM2 los siguientes:

- Alta ingesta de grasas saturadas.
- Elevada ingesta alcohólica.
- Sedentarismo.
- Pertenecer a grupos étnicos de alto riesgo: Indios Pima americanos, afroamericanos, latinos y afroasiáticos.
- Edad mayor de 45 años o 30 años con un IMC mayor de 25 kg/m².
- Antecedentes familiares de DM2 en familiares de primer grado (padres, hermanos).
- Obesidad visceral.
- Hipertensión arterial.
- Síndrome de ovario poliquístico (SOP).
- DG.

- Madres de hijo con peso mayor de 4 kg al nacer (macrosómicos).
- Hipogonadismo masculino.
- Glucemia alterada en ayunas (GAA).
- Intolerancia en el test a la glucosa (ITG).
- Dislipidemias.
- Niveles elevados de insulina basal.
- Prueba de tolerancia anormal a las grasas (lipemia postprandial).
- Niveles elevados de insulina basal.
- Índice HOMA (Homeostasis Model Assesment) mayor de 2,5 como medida de resistencia a la insulina.
- Otros: Acantosis nigricans, macrosomía, hiperandrogenismo, adrenarquia temprana, menopausia precoz, multiparidad, bajo peso al nacer, antecedentes de polihidramnios, mortinato o recién nacido fallecido en la primera semana, gota, esteatosis hepática. (54)

Algunos de estos factores son modificables a través de cambios en los estilos de vida y tratamientos farmacológicos, otros no son modificables. (55). Los determinantes sociales también aparecen presentes en el desarrollo de la Diabetes tipo 2. (56)

Por otra parte, se denomina **síndrome metabólico** a un conjunto de factores biológicos que comprenden la obesidad, la dislipemia, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina que incrementan hasta cinco veces el riesgo de padecer DM2 y hasta tres veces el accidente cerebrovascular (ACV). Se puede encontrar en personas aparentemente sanas, por lo que descubrir este problema de salud y abordarlo mediante dieta y ejercicio físico contribuye a disminuir el desarrollo de la obesidad y la DM2. (57)

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un importante factor de riesgo de padecer DM2 y los pacientes con HGNA y DM2 pueden desarrollar patologías hepáticas más graves, como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis, cirrosis o carcinoma hepatocelular. Por otra parte, las personas con DM2 y HGNA tienen mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal crónica (IRC). (58) (59)

Sobre la DM2 se han establecido diferentes áreas de investigación relacionadas con la resistencia a la insulina e inflamación, la glucolipotoxicidad y disfunción de la célula β , disfunción mitocondrial y por último la plasticidad celular y memoria metabólica (50) (60)

A explicar la aparición y control de la diabetes también contribuyen los conocimientos en epigenética. La metilación del gen TXNIP se asoció de forma inversamente proporcional a los niveles HbA1c, es decir, a mayor porcentaje de HbA1c menor metilación. La epigenética explica como los cambios en los estilos de vida pueden repercutir a través de cambios epigenéticos en el desarrollo de enfermedades y sus complicaciones (61) (62) (63).

1.9 COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 puede pasar desapercibida y sin tratamiento durante años, ya que inicialmente solo se tienen los síntomas propios de la hiperglucemia (complicaciones agudas). Es por eso que entorno al 50 % de los diabéticos desconocen padecer ese problema de salud (47). Posteriormente, con los años van apareciendo las complicaciones crónicas de la diabetes. El conseguir un buen control metabólico de la diabetes y por tanto reducir los síntomas o complicaciones agudas y las complicaciones crónicas aporta una mayor calidad de vida al paciente a corto y medio o largo plazo.

1.9.1 SÍNTOMAS Y COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2, como se ha mencionado, puede inicialmente no presentar síntomas, por eso casi el 50% de las personas diabéticas no tienen diagnóstico y desconocen serlo, además cada persona puede tenerlos de una forma diferente. Los síntomas agudos más frecuentes son:

- **Poliuria:** Lo que significa orinar en gran cantidad. Cuando existe una concentración alta de solutos en los túbulos renales, se produce un aumento de la diuresis por osmosis, esto se produce en los diabéticos mal compensados por la elevación en la concentración de glucosa que excede la capacidad de reabsorción tubular, saliendo el agua de forma pasiva. Normalmente, la cantidad de glucosa tubular es de 120 mg/min o menos y no se excreta glucosa a la orina, pero cuando llega aproximadamente a 220 mg/min (umbral de glucosa) ya empieza a aparecer en la orina. La cantidad de glucosa en sangre necesaria para llegar a esta situación es variable según las personas y está entre 130 y 300 mg/dl (64) (65)

- **Polidipsia:** Incremento de la sed que lleva a una ingesta aumentada de líquidos, es secundaria a la poliuria que conlleva la necesidad de aumentar la ingesta de agua para compensarla.
- **Polifagia:** Hambre elevada, en la DM2 al mismo tiempo puede existir pérdida de peso, entre otras cosas por la glucosa que se pierde en la orina.
- **Infecciones:** La diabetes, aumenta el riesgo de infecciones, especialmente la urinaria en mujeres y se relaciona con la hiperglucemia y la hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes tipo 2. (66)
- **Cansancio y debilidad:** Producida por la falta de glucosa en las células consecuente con el déficit de insulina y por la posible deshidratación consecuencia de la poliuria.
- **Prurito:** Aparecen a veces en pacientes diabéticos e hipertensos con deterioro de la función renal. (67)

Las complicaciones agudas más frecuentes son:

- **Hipoglucemias:** Según la ADA, cuando, en un momento dado, el tratamiento farmacológico supera las necesidades del paciente y la glucemia baja de 70 mg/dl cifra sobre la que se tiene mayor consenso (72 mg/dl en la guía de práctica clínica de Canadá, 60mg/dl para la sociedad española de diabetes) se produce una hipoglucemia si coexisten síntomas autonómicos o neuroglucopénicos y se produce la mejoría sintomática tras la terapia con hidratos de carbono (tríada de Whipple) (68), las hipoglucemias se han relacionado con el aumento en el riesgo cardiovascular (69) (70).
- **Hiperglucemia:** Niveles elevados de glucosa en sangre (>200mg/dl), determinados mediante pruebas de laboratorio, pudiendo estar acompañados de otros síntomas propios de estas concentraciones elevadas de glucosa.

La hiperglucemia puede ser simple o de características graves como el:

- **Coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico,** caracterizado por hiperglucemia grave con deshidratación, osmolaridad plasmática elevada y en algunos casos reducción en el nivel de conciencia, pero sin cetosis y acidosis.
- **La cetoacidosis diabética** se caracteriza por la tríada bioquímica de hiperglucemia > 300 mg/dL: acidosis metabólica, pH < 7.3, HCO₃ < 15; y cetonemia con cetonuria > 3 mmol/L. Se

produce por la deficiencia de insulina y la liberación de hormonas contrarreguladoras que favorecen la formación de cuerpos cetónicos y la acidosis. Puede ser una situación muy grave. El diagnóstico se realiza por hiperglucemia > 300 mg/dL con acidosis metabólica y evidencia de cuerpos cetónicos (71) (72).

1.9.2 COMPLICACIONES CRÓNICAS

Los pacientes diabéticos pueden desarrollar a largo plazo complicaciones relacionadas con el control metabólico que han tenido y otros factores como la hipertensión arterial, dislipemia y el tabaquismo (73).

1.9.2.1 COMPLICACIONES MICROVASCULARES

La microangiopatía se produce, como el término refiere a complicaciones en los pequeños vasos, son de carácter tardío, revisten una gran importancia por ser la causa de lesiones incapacitantes en la diabetes avanzada, su base está relacionada con la hiperglucemia crónica, que puede alterar las vías metabólicas intracelulares, la estructura proteica y aumentar el estrés oxidativo. (74)

1.9.2.1.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Aún no se conoce totalmente el mecanismo fisiopatológico de las complicaciones microvasculares de la DM. Se considera que intervienen dos procesos, por una parte, la acumulación de moléculas producidas por el exceso mantenido de concentración de glucosa, tales como el sorbitol y los productos glucosilados.

Por otra parte, existe una alteración en la regulación de la microcirculación que provoca isquemia y para compensar la aparición y desarrollo de circulación paralela de mayor permeabilidad con la consecuente exudación y formación de fibrosis en los tejidos a lo que contribuyen los factores de crecimiento endotelial.

Los modelos fisiopatológicos propuestos no han sido concluyentes y no se han conseguido respuestas terapéuticas satisfactorias al intervenir farmacológicamente sobre dichos procesos (75) (76).

1.9.2.1.2 NEFROPATÍA DIABÉTICA

La aparición y desarrollo de la nefropatía en la diabetes depende de un conjunto de factores, tales como la genética, el control glucémico, control de la presión arterial, dislipemia,

tabaquismo, microalbuminuria y proteinuria. Entre el 25-40% de los pacientes diabéticos evolucionan a algún grado de nefropatía. Aunque esta evolución es más frecuente en la DMI, la mayor prevalencia de la DM2 hace que haya más casos de nefropatía diabética entre los enfermos de esta diabetes.

El riesgo de aparición de insuficiencia renal (IR) es 25 veces más frecuente en las personas diabéticas (77). Es importante identificar a los diabéticos con enfermedad renal, normalmente a través del cociente albúmina/creatinina en orina y del cálculo del filtrado glomerular (FG), para controlar los factores que pueden contribuir a su desarrollo. Así mismo debe eliminarse el tabaquismo y controlar la presión arterial (78).

La enfermedad renal es un factor de riesgo cardiovascular, la clasificación pronóstica de la ERC propuesta por la Kidney disease improving globalkdigo (KDIGO), basada en estadios de FG y albuminuria se muestra a continuación en la tabla 5 (79) (77).

Tabla 5. Pronóstico de la ERC según FG y albuminuria KDIGO 2012. Tomado de la redGDPS.

El color verde corresponde a la categoría “bajo riesgo”, seguido del color amarillo: riesgo “moderadamente aumentado”, color naranja: “riesgo alto riesgo” y color rojo: “riesgo muy alto”.				CATEGORIAS POR ALBUMINURIA		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g	20-299 mg/g	≥ 300 mg/g
Categorías por FG ml/min	G1	Normal o alto	>90			
	G2	Levemente Disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

1.9.2.1.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética es la más frecuente de las complicaciones microvasculares, no teniendo tratamientos totalmente efectivos, por lo que es importante la detección precoz a pesar de la terapia anti-factor de crecimiento endotelial vascular (80), así mismo es la primera causa de ceguera en personas de 20 a 74 años. El riesgo de ceguera en diabéticos se multiplica por 25 respecto a los no diabéticos.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la retinopatía diabética son:

Factores genéticos, se da más en la DMI pero existen muchos más casos en la DM2, tiempo de evolución de la diabetes, el control metabólico (HbA1c), el mal control de la presión arterial, la hiperlipidemia y la existencia de microalbuminuria.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de la retinopatía diabética son, la hipertensión ocular, antecedentes de oclusión venosa de la rama retiniana, traumatismos y radioterapia.

También existen factores protectores como la miopía, la atrofia del epitelio pigmentado retiniano o el desprendimiento vítreo posterior.

La retinopatía diabética puede representar un indicador de riesgo cardiovascular y estado general del paciente diabético (81).

1.9.2.1.4 NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética es una de las complicaciones crónicas más frecuentes, se presentan en el 42,2% de los pacientes con diabetes tipo 2, afectando a diversas partes del sistema nervioso. Se pueden producir neuropatías diabéticas incluso en situación de prediabetes.

La falta de control metabólico con hiperglucemias prolongadas son el principal factor de riesgo para esta complicación, su control junto al cambio de los estilos de vida en forma de ejercicio físico ha demostrado efectividad. La prevención es un factor importante para estos problemas de salud (82) (83) (84)

Los tipos más comunes de neuropatía diabética son los que afectan a los órganos y músculos internos.

Existen varias clasificaciones para las neuropatías diabéticas (85):

- **La polineuropatía distal (NPD)**, produce por un lado la pérdida de sensibilidad en las extremidades sobre todo pies y también en piernas, manos y brazos, por otra parte, se sufre dolor, cosquilleo y ardor sin causa visible, también puede aparecer entumecimiento y debilidad en el miembro. Esta situación puede hacer que se produzcan lesiones en los pies como consecuencia de la falta de sensibilidad, unida a los problemas circulatorios. El llamado pie diabético que se establece en estos pacientes se puede complicar con procesos infecciosos y gangrena, llegando a necesitar la amputación del miembro (86).

La polineuropatía diabética es responsable entre el 50 y el 75% de las amputaciones no traumáticas de los pies.

La detección precoz de las polineuropatías es importante para abordar su prevención y reducir su impacto, el consenso de San Antonios se propuso diagnosticarlo en base a aspectos, síntomas, examen físico, pruebas sensoriales cuantitativas (QST), pruebas de función autónoma cardiovascular y pruebas por electrodiagnóstico (87).

- **El segundo tipo (llamado neuropatía autonómica)** está causada por un deterioro del sistema autónomo, afecta a:
 - ✓ Tracto urinario pudiendo producir un vaciado más espaciado y parcial de la vejiga favoreciendo las infecciones urinarias
 - ✓ Sistema digestivo puede aparecer disfunción esofágica, sensación de plenitud, diarrea nocturna, estreñimiento, incontinencia fecal, náuseas y vómitos.
 - ✓ Órganos sexuales con problemas de erección,
 - ✓ Cardiovascular con hipotensión ortostática, taquicardia postural y postprandial, mala tolerancia al ejercicio físico y arritmias
 - ✓ Sudoración vasomotora, piel seca, edema, propicia el pie diabético.
 - ✓ Hipoglucemias inadvertidas (88) (89) (90)

1.9.2.2 *COMPLICACIONES MACROVASCULARES*

La enfermedad macrovascular es el resultado de cambios ateromatosos en los vasos sanguíneos grandes y medianos que pueden obstruirse total o parcialmente (91).

Estas complicaciones son la principal causa de mortalidad en los pacientes diabéticos ya que entorno al 65% mueren por estas causas. El tiempo de evolución de la diabetes parece estar relacionado con el riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio Framingham apuntó a que cada 10 años de diabetes aumenta el riesgo cardiovascular 1,38 veces (92).

El pronóstico de los pacientes coronarios es mucho peor en los pacientes diabéticos (93). El riesgo del paciente diabético se ve ampliamente incrementado con la presencia de otros factores de riesgo, como el tabaquismo, el sedentarismo, la hipertensión arterial y las dislipemias (94) teniéndose en cuenta al abordar su control y tratamiento (95)

Si embargo a diferencia de las complicaciones microvasculares, la asociación entre el control glucémico y la enfermedad macrovascular procede de estudios epidemiológicos, y se ha observado que el control intensivo de la glucosa frecuentemente no logra reducir los eventos

macrovasculares, postulándose que un control estricto de la glucemia puede producir a su vez frecuentes hipoglucemias que también representan un riesgo. En la hipoglucemia a parte de las respuestas clásicas contrareguladoras se producen cambios indirectos que afectan a la secreción inflamatoria de citoquinas, la función endotelial, la coagulación y la fibrinólisis. Todas estas respuestas tienen posibles efectos adversos sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad (96).

1.9.2.2.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La diabetes favorece el proceso aterogénico, por razones no bien conocidas que posiblemente respondan a un conjunto de causas. La hiperglucemia ya de por sí contribuye a alterar el metabolismo lipídico. Los diabéticos de tipo 2 normalmente tienen elevada la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), especialmente si coexiste la obesidad, junto con aumentos en la LDL altamente aterogénico.

Los factores trombogénicos, como el nivel de fibrinógeno o el nivel de adherencia plaquetaria, también se ven modificados por la diabetes, con el consiguiente aumento de riesgo de trombosis y oclusión vascular.

La hipertensión arterial está fuertemente asociada con el riesgo cardiovascular en sujetos diabéticos, si se controla la presión arterial, a largo plazo repercute en una disminución de la cardiopatía isquémica y del accidente cerebrovascular en diabéticos tipo 2. La diabetes tipo 2 se encuentra entre las causas de la hipertensión arterial, pero no está demostrada la relación inversa (97).

Análisis de la presencia simultánea de hipertensión y DM2 en los países occidentales y en Japón dieron a conocer que el 20% de los pacientes hipertensos tenían DM2 y el 50% de los pacientes diabéticos tenían hipertensión. Padecer una de las dos enfermedades favorece la aparición de la otra en 1,5-2,0 veces sin estar clara la forma en que lo hace (91) (92)

1.9.2.2.2 ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica se considera un conjunto de síndromes crónicos o agudos, generalmente derivados de la presencia de enfermedad arterial oclusiva, que causan un flujo sanguíneo inadecuado a las extremidades.

La arteriopatía periférica se relaciona con la diabetes entre otras enfermedades, produciéndose claudicación intermitente en alrededor del 10% de los pacientes (98). Aunque incluye la afectación a distintos lechos vasculares del cuerpo, en la diabetes la arteriopatía

periférica suele hacer referencia a la afectación vascular crónica de los miembros inferiores que puede coexistir con las otras localizaciones. Puede afectar al 15-20% de la población mayor de 70 años

Es importante un diagnóstico precoz para lo cual el índice tobillo brazo es muy útil, de forma que se puedan prevenir otros problemas vasculares, así como en el propio miembro afectado, que puede necesitar una pronta revascularización. Un índice en reposo de 0,90 es considerado como estenosis arterial hemodinámicamente significativa (99).

Los principales factores de riesgo para la arteriopatía periférica, coinciden con los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica (diabetes, hipertensión, tabaquismo e hiperlipidemia). Es más frecuente en hombres que en mujeres, la claudicación intermitente que genera puede afectar al 70% de las personas mayores de 70-75 años, el tabaquismo agrava mucho el problema, reduciéndose, pero no normalizándose al dejar de fumar.

El control metabólico de la diabetes es muy importante, de forma que un incremento del 1% en la HbA1c se relaciona con un aumento de riesgo del 25%.

La hipertensión arterial es en sí misma un factor de riesgo que se incrementa con la diabetes.

El estudio de Framingham encontró que la relación entre el colesterol total y el HDL-C era un predictor de la arteriopatía periférica y la claudicación intermitente es aproximadamente el doble entre los pacientes diabéticos que entre los pacientes no diabéticos.

La prevalencia de hiperhomocisteinemia y la hipercoagulación e hiperviscosidad, también se han descrito como factores de riesgo.

La etnia no blanca es un factor de riesgo, la etnia negra lo aumenta en más de dos veces (100) (101)

1.9.2.2.3 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El término enfermedad cerebrovascular es un grupo heterogéneo de condiciones patológicas que hace referencia a cualquier alteración, transitoria o permanente, de una o varias áreas del encéfalo como consecuencia de un trastorno de la circulación cerebral y por tanto de aporte de oxígeno y sustratos, en ella se incluyen los que se producen por un proceso hemorrágico (102) (103)

La incidencia de enfermedad cardiovascular tipo ictus en pacientes con DM2 es de dos a cuatro veces superior a la población general, siendo el riesgo relativo (RR) 2 veces superior en pacientes con DM2 especialmente entre los 40-60 años y en mujeres, aunque el riesgo global aumenta con la edad.

La arterogénesis intracraneal está relacionada con la DM con mayor importancia que la hipertensión arterial, a través del mecanismo representado en la ilustración 1 (104) (105).

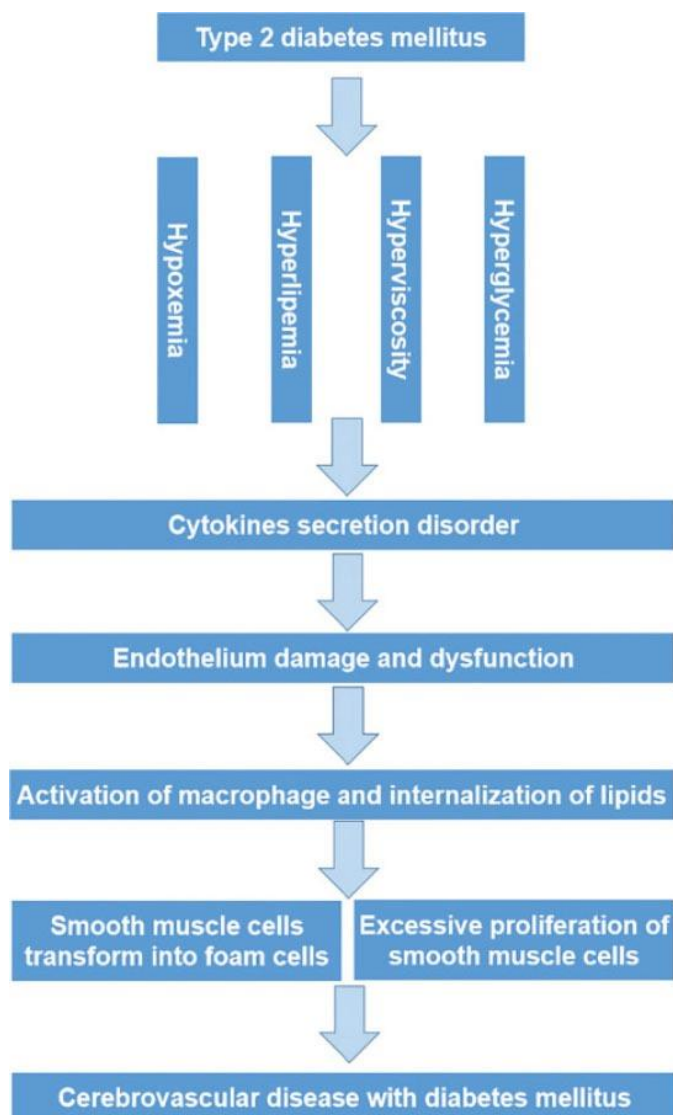


Ilustración 1. Mecanismo de la aterogénesis intracraneal relacionada con la DM tomado de Houguang Zhou 2014

Aunque los estudios sobre pacientes hospitalizados por ICTUS no solo apuntan a un mayor número de factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes diabéticos, sino también un peor pronóstico que si no son diabéticos. El control de la diabetes en todo momento es un elemento importante en la prevención y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares (106)

También existen estudios que no obtienen desigualdad pronóstica entre diabéticos y no diabéticos. (107)

1.9.2.2.4 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Según la Fundación española del corazón, la cardiopatía isquémica es la enfermedad ocasionada por la arteriosclerosis de las arterias coronarias, es decir, las encargadas de proporcionar sangre al músculo cardíaco (miocardio) (108)

Según la OMS, las principales causas de mortalidad en el mundo son la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, que ocasionaron 15,2 millones de defunciones en 2016 y han sido las principales causas de mortalidad durante los últimos 15 años. (109)

Según el Instituto nacional de estadística 2017, en España las enfermedades del corazón son la segunda causa de mortalidad, solamente superadas por el cáncer y entre ellas, las enfermedades isquémicas del corazón son la primera causa de mortalidad. (110)

La cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad en los pacientes diabéticos, Cardiopatías isquémicas y DM2 son dos enfermedades prevenibles, pero que comparten riesgos para su desarrollo. En los enfermos diabéticos la mortalidad por infarto de miocardio es 2-3 veces superior que en aquellos que no lo son, en gran parte por la mortalidad intrahospitalaria. (111) Los mecanismos que explican la aterosclerosis acelerada y el incremento de riesgo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con DM2 incluyen a la hiperglicemia, dislipidemia y la inflamación del endotelio vascular. (112)

1.9.2.3 MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA

La miocardiopatía diabética es una enfermedad producida por la diabetes, que se caracteriza por la presencia de disfunción ventricular izquierda, la cual puede ser diastólica, sistólica o mixta, se suele diagnosticar de esta forma cuando no es atribuible a la hipertensión arterial, las valvulopatías y la enfermedad arterial coronaria aterotrombótica.

Se diagnostica en una persona diabética la disfunción ventricular cuando está en ausencia de otra enfermedad cardíaca relevante, y se considera que la diabetes puede directamente producir cardiopatía como consecuencia de la hiperinsulinemia y la hiperglicemia. (113)

En estos pacientes se puede demostrar mediante tests serológicos y por imagen alteraciones propias del desarrollo de la enfermedad, que se caracteriza por la acumulación de lípidos en los cardiomiocitos y la hipertrofia ventricular izquierda que conllevan problemas de

contractibilidad. La insuficiencia cardíaca (IC) es más frecuente en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, especialmente en mujeres que según el estudio Framingham se eleva a cinco veces y dos en el caso de los hombres. Un 1% de elevación en HbA1c corresponde a un aumento del 8% en el riesgo de insuficiencia cardíaca (114) (115)

Los niveles de HbA1c se asocian positivamente con la masa del ventrículo izquierdo y la rigidez aórtica (116), el control de la glucemia durante periodos largos, puede mejorar la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (117).

1.9.3 OTRAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

Existen otras complicaciones relacionadas con la diabetes, especialmente con el tipo 2, así en estos pacientes se ha encontrado que tienen un mayor riesgo de sufrir cataratas (118) que son una de las principales causas de discapacidad visual para estos pacientes y la cirugía correspondiente puede tener más complicaciones (119).

De algunos estudios se desprende que los pacientes diabéticos tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto (120). Se considera como una neuropatía óptica glaucomatosa en la que se puede perder campo visual. Como otras muchas enfermedades, se encuentra ligada a la edad, por lo que puede ser un problema creciente con la cada vez mayor esperanza de vida y que provoca importantes limitaciones a la persona, otros factores de riesgo son la presión intraocular elevada y los antecedentes familiares. (121)

La **necrosis papilar renal** es un problema originado por múltiples factores, que puede tener diversas repercusiones entre las que se encuentra la IR terminal incluso con desenlace fatal. Entre las posibles causas se encuentra la diabetes mellitus, otras causas conocidas son el abuso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la pielonefritis, tuberculosis, trombosis de la vena renal, rechazo de trasplante renal, anemia de células falciformes y uropatía obstructiva.

La no existencia de tratamiento específico hace más importante el control de los desencadenantes de la enfermedad para evitar su avance y la detección precoz, para la que ha sido un gran avance la tomografía computada multidetector (TCMD), con este método, a diferencia de las otras pruebas tradicionales de imagen se podría detener e incluso revertir la lesión (122).

Existen otras muchas complicaciones de la diabetes, en el plano urológico podemos nombrar como más significativas la cistopatía vesical, la disfunción sexual y las infecciones del tracto urinario (123).

Las **manifestaciones cutáneas** de la diabetes, son muy frecuentes, se calcula que el 30% de los diabéticos, presentan problemas.

El compromiso cutáneo de la DM se puede clasificar de diferentes formas en relación con su vinculación a la diabetes (124) (125)

Una forma es en cuatro categorías: 1) enfermedades cutáneas con fuerte y relativa asociación con DM; 2) infecciones cutáneas más frecuentes en este tipo de pacientes; 3) manifestaciones cutáneas de complicaciones diabéticas; 4) reacciones cutáneas relacionadas con el tratamiento antidiabético. Según se muestra en la tabla 6 siguiente.

Tabla 6. Manifestaciones del compromiso cutáneo en pacientes con DM tomado de Ximena Fajre 2009

1. Enfermedades cutáneas asociadas a DM:
- Necrobiosis lipóidea <i>diabeticorum</i> (NLD)
- Granuloma anular
- Dermatopatía diabética
- Cambios esclerodermiformes de la piel
- Bulas diabéticas
- Piel amarilla
- Xantomas eruptivos
- Resistencia a insulina (<i>Acantosis nigricans</i> , obesidad, papilomatosis, lipodistrofias)
- Lesiones perforantes cutáneas
- Púrpuras pigmentarios
- Liquefación plana oral, sensibilidades gingival, ardor, xerostomía
- Otros: S. de Azzandri, vitiligo, alopecia <i>areata universalis</i>
2. Infecciones cutáneas asociadas a DM:
- Candidiasis mucocutánea
- Infecciones bacterianas: erisipela, estafilocócicas, estreptocócicas, otitis externa por <i>Pseudomonas</i> , infecciones por <i>Phycomyces</i>
- Dermatofitosis
3. Complicaciones cutáneas asociadas a DM:
- Macroangiopatía
- Microangiopatía
- Neuropatía (mal perforante plantar)
4. Reacciones cutáneas al tratamiento antidiabético:
- Reacciones alérgicas (sulfonilureas, clorpropamida, insulina)
- Lipoatrofia (inyecciones de insulina)
- Tumores insulínicos
- Queloides, atrofia dérmica focal, ampollas y pápulas hiperqueratósicas

1.10 EL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico o síndrome X, es definida por la OMS como una condición patológica caracterizada por obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión e hiperlipidemia, con valores ligeramente distintos, según organizaciones (126).

El riesgo cardiovascular se duplica con el síndrome metabólico y se quintuplica el riesgo de padecer DM2. Entre el 20% y el 30% de la población, se puede considerar que tiene síndrome metabólico en el cual, aunque se pueden identificar los factores de riesgo cardiovascular por separado, resulta más consistente hacerlo en conjunto.

El aumento de la obesidad infantil, está favoreciendo la aparición de síndrome metabólico en niños, aunque es un problema de salud de adultos. (127) (128)

1.11 EL SISTEMA DE INFORMACIÓN SANITARIO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

La Comunidad Valenciana cuenta con un complejo sistema de información sanitaria interrelacionado, con base en el sistema de Información Poblacional (SIP) creado en 1999 que es único como identificación personal y permite relacionar a la persona con todos los demás sistemas de información sanitaria indicando su departamento, zona básica, centro de salud y médico (129).

El entramado del sistema de información sanitario es muy complejo, habiéndose creado un aplicativo denominado Alumbra donde se descarga periódicamente la información procedente de los otros sistemas.

Entre ellos son básicos para la presente tesis doctoral:

- La HCE ambulatoria (ABUCASIS II) que engloba el Sistema de Información Ambulatoria (SIA) y el Gestor de la Prestación Farmacéutica (GAIA).
- El Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalarios (CMBD): ingresos hospitalarios.
- El Sistema de Información Poblacional (SIP)
- La base de datos de urgencias y consultas externas procedente de los sistemas de información hospitalarios (Orion Clinic).
- Sistema Clasificación Pacientes (SCP): código GRG
- Sistema de laboratorio de análisis clínicos
- Sistema de gobernanza y análisis de datos (Alumbra)

1.12 ABORDAJE Y TRATAMIENTOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El enfoque de la diabetes es multifactorial, desde la propia prevención primaria y secundaria, especialmente a través de los hábitos de vida saludable ya como primer escalón del tratamiento, hasta llegar a la utilización de los muchos medicamentos existentes analizando los factores de riesgo del paciente (130) (131)

1.12.1 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA DIABETES MELLITUS

Actualmente existe un amplio arsenal terapéutico y farmacológico, iniciado de forma controvertida en 1921 cuando Frederick G. Banting y su ayudante Charles H. Best aislaron una sustancia que contenía insulina, (132) (133) de forma casi paralela a la primera síntesis de la dimetil-biguanida (134).

En 1955 aparece la primera sulfonilurea (Carbutamida) (135).

Insulina, sulfonilureas y biguanidas constituyeron el arsenal terapéutico de la diabetes Mellitus durante más de 60 años (136) sobre la base de la dieta y el ejercicio físico.

Posteriormente se introdujeron los inhibidores de las alfa-glucosidasas, de forma que la propia guía de uso de los medicamentos en atención primaria publicada en 1994 por el Ministerio de sanidad, recogía solo estos cuatro grupos farmacológicos.

En poco más de 20 años se han desarrollado un gran número de medicamentos indicados para el tratamiento de la DM2, como representa en la ilustración 2 (137).

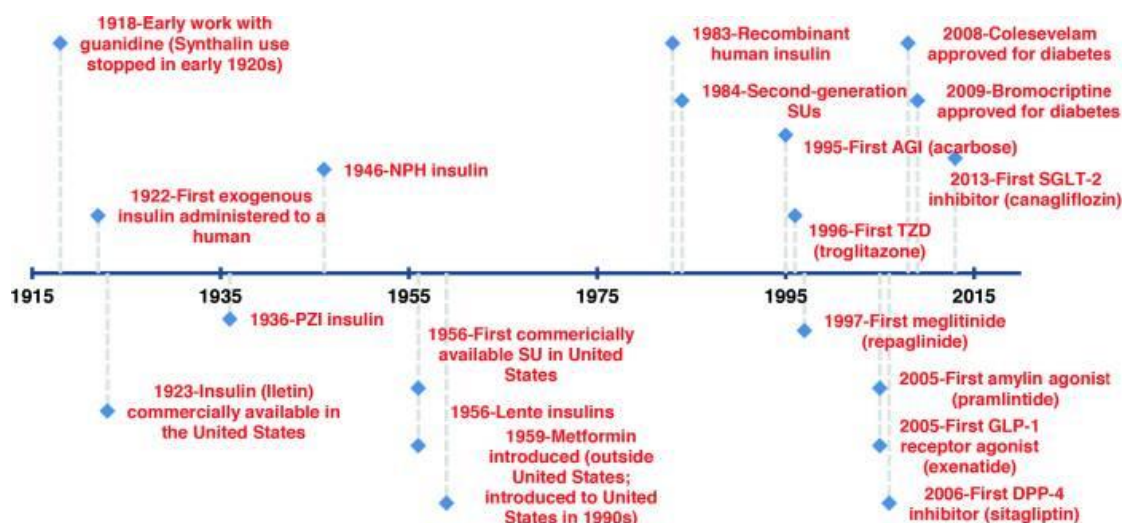


Ilustración 2. Desarrollo farmacológico del tratamiento de la DM. Tomado de John R. White Jr. A Brief 2014

Hoy en día de entre las 11 diferentes categorías existentes de medicamentos para el tratamiento de la diabetes (138) las estrategias frente a ella seleccionan los siguientes 9 tratamientos farmacológicos: insulinas, sulfonilureas, biguanidas, Inhibidores de la alfa glucosidasa, glinidas, tiazolidindionas, IDPP-4 (gliptinas), análogos del GLP-1, SGLT-2 (gliflozinas), solas o en determinadas combinaciones.

Se va ascendiendo en el número de tratamientos según necesidades de los pacientes hasta una terapia triple, siguiendo las guías clínicas, consensos y documentos científicos basados en la evidencia (139).

La evidencia científica debe revisarse con frecuencia debido a los avances en la terapia para el control de la glucemia y las diferentes circunstancias en las que se redactan (140), los fármacos se van conociendo mejor, conforme pasa el tiempo y se realizan nuevos estudios, de forma que conceptos y valoraciones que se realizaron hace unos pocos años, ya se van superando, tal como se observa con la lectura del butlletí groc jul-sep 2015 (141), las posteriores recomendaciones se han mantenido para el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2 en los últimos años.

1.12.1.1 ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS

En la DM2, se mantiene un cierto grado de producción y liberación de insulina en el páncreas, por lo que se llamó durante un tiempo diabetes no insulino dependiente, aunque en parte de los casos se llega a necesitar la insulina como tratamiento.

El tratamiento inicial de la DM2 se realiza a través de la dieta y el ejercicio físico, complementándose, cuando no es suficiente normalmente con antidiabéticos no insulínicos.

La terapia farmacológica con antidiabéticos no insulínicos ha llegado a ser muy extensa, pudiéndose prescribir en monoterapia o en combinación de 2 o 3 fármacos, que procederemos a revisar a continuación (142) (143).

Un estudio controlado muy importante, realizado en el Reino Unido fue el UKPDS en 1977-1997, se realizó en 23 hospitales con 5102 pacientes con el objetivo de comprobar si el control estricto de la glucemia puede disminuir la presentación y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. El UKPDS ha demostrado que el control intensivo de la glucosa con sulfonilureas o insulina reduce el riesgo de complicaciones microvasculares, pero no macrovasculares. El tratamiento con metformina en pacientes con sobrepeso proporcionó una reducción significativa en infarto de miocardio y mortalidad total (144).

1.12.1.1.1 SULFONILUREAS

El descubrimiento de las sulfonilureas se debió a la observación en 1942 de que algunas sulfonamidas producían hipoglucemias en animales de experimentación, esto llevó a la utilización de la ya abandonada carbutamida como primera sulfonilurea sintetizándose posteriormente otras muchas moléculas de este grupo (145).

Este grupo de fármacos que se ha encontrado en segunda línea de tratamiento, después de la metformina (146) (147), sigue teniendo importancia a nivel mundial, con una capacidad hipoglucemiante alta (0,7-2% de reducción de la HBA1c) y un coste muy reducido, en su detrimento está el poder desencadenar hipoglucemias y favorecer el aumento de peso.

Las hipoglucemias, pueden reducirse, con una selección adecuada de los pacientes y con educación sanitaria, modulando el ejercicio físico y evitando la ingesta elevada de alcohol entre otros.

Se absorben en el tracto gastrointestinal, uniéndose a las proteínas plasmáticas en un 90-99%, por lo que hay riesgo de hipoglucemias con los fármacos que los desplazan, se metabolizan por el hígado y excreta en orina con metabolitos activos, excepto gliclacida y glipizida que se metabolizan a moléculas inactivas y son más seguras en la IRC, la gliquidona, no comercializada, se excreta metabolizada por bilis, por lo que sería segura en IRC.

Actúan cerrando los canales de potasio sensibles a la adenosina (KATP), cuando se une a los receptores SU1 del páncreas. También hay receptores SU-2A y B en corazón, sistema liso vascular y coronarias, es deseable que la afinidad sea máxima a los receptores pancreáticos para evitar interferencias en mecanismos cardiacos de adaptación. (148)

Las Sulfonilureas son secretagogas, es decir estimulan la liberación de insulina pancreática, en respuesta a la glucosa y también aumentan la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina, están contraindicadas en la DM1.

Las sulfonilureas de primera generación (acetoexamida, clorpropamida, tolazamida y tolbutamida) fueron sustituidas por las de segunda y tercera generación (glicazida, glimepirida, gliquidona, glipizida y glibenclamida) con mayor seguridad cardiovascular (142).

1.12.1.1.2 BIGUANIDAS

La metformina es la biguanida actualmente comercializada, originalmente procedió de la planta *Galega officinalis* (también conocida como ruda de cabra) rica en guanidina y utilizada

previamente en Europa como medicina tradicional, la demostración de que reducía la glucemia en 1918 coincidió con el aislamiento de la insulina por lo que no recibió todo el interés que se merecía, posteriormente Jean Sterne publicó su efecto hipoglucemiante, pero no fue valorada por el riesgo de acidosis láctica mucho más frecuente en las otras dos moléculas del grupo, la fenformina y la butformina.

Posteriormente fue mejorando el concepto que se tenía sobre este tratamiento, al comprobar que sus efectos adversos no eran tan frecuentes, reducía la glucemia con una alta reducción de la HbA1c (1-2%) sin engordar ni producir hipoglucemias introduciéndose en estados unidos en 1995, pero fue en 1998 cuando adquiere una mayor importancia al reconocérsele los beneficios cardiovasculares a largo plazo en el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) en 1998 (149),

Los efectos adversos más frecuentes de la metformina son los gastrointestinales con náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de apetito, así como las alteraciones del gusto, por lo que su introducción debe ser progresiva, la posible reducción de la vitamina B12, la aparición de acidosis láctica con esta biguanida es muy baja, aunque grave y se debe regular en casos de IR, enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia (150).

El mecanismo de acción principal de metformina es la reducción de la neoglucogénesis hepática y en segundo lugar el aumento de la captación de la glucosa en las células musculares. También retrasa la absorción intestinal de la glucosa. Requiere la existencia de insulina para presentar actividad.

La metformina se relaciona con un descenso de la presión arterial, los triglicéridos, el colesterol y se asocia a una reducción de las cifras de presión arterial, triglicéridos, colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad, PAI-1 y otros marcadores de inflamación vascular (151) (152) (153)

La metformina se ha convertido en el fármaco más recomendado, hasta el momento, en primera línea del tratamiento oral de DM2 especialmente cuando existe sobrepeso u obesidad, ayudando a su control en los pacientes diabéticos junto con el ejercicio físico y la dieta (154) (155) (156).

La FDA y la EMA limitan su utilización cuando el TFG es inferior 30 mL/min/1,73m² ajustando la dosis en FG entre 30 y 45. En Insuficiencias renales con mayor TFG se reducirá la dosis según

ficha técnica. No se debe utilizar en caso de IC inestable y aguda (157) (158), también se ha encontrado un efecto protector en el cáncer (159) (160)

Es un fármaco muy efectivo reduciendo la hiperglucemia en la DM2, comparable a las sulfonilureas, tiazolidindionas e insulina. (161)

1.12.1.1.3 INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA

Son introducidos en la terapéutica de la diabetes en 1995, son capaces de enlentecer la absorción de almidón, dextrina y disacáridos a nivel intestinal, disminuyendo de esta forma la hiperglucemia postprandial, sin producir hipoglucemias en monoterapia (136).

Existen tres principios activos en este grupo la acarbosa, el miglitol y voglibosa, pero solo la acarbosa está comercializada actualmente en España, siendo esta un pseudotetrasacárido de origen microbiano (150).

Una revisión de la Cochrane publicada en 2018 concluyó que los Inhibidores de la alfa glicosida (acarbosa y voglibosa) puede prevenir o retrasar el desarrollo de la DM2 en pacientes con prediabetes, pero no hay evidencia sólida sobre la reducción de la mortalidad cardiovascular (162).

La efectividad de acarbosa y miglitol es mayor con dietas ricas en hidratos de carbono complejos y fibra y baja en glucosa y sacarosa.

Los efectos adversos o colaterales más frecuentes, derivados de su mecanismo de acción son malabsorción, flatulencia, diarrea y meteorismo abdominal proporcionales con la dosis. Aunque prácticamente no producen hipoglucemia por sí mismos si puede aparecer con el tratamiento concomitante de secretagogos o insulina y deberá tratarse con la ingesta de glucosa en vez de di o polisacáridos.

La acarbosa puede modificar la absorción de la digoxina y están contraindicados en pacientes con IR grado IV (163) y a diferencia del miglitol, la absorción de la acarbosa es muy pequeña (164).

1.12.1.1.4 GLINIDAS O MEGLITINIDAS

Al igual que las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina. En España están comercializadas dentro de esta familia la Repaglinida y la Nateglinida (150).

Aunque son secretagogos como las sulfonilureas, se diferencian en su estructura química, en su rápida absorción, presentando un Cmax en poco más de una hora, circulan altamente unidas a proteínas, se metabolizan rápidamente en el hígado teniendo una corta vida media, que oscila entre 1 a 1,8 h, la insuficiencia hepática grave puede modificar estos parámetros, debe tenerse en cuenta para su prescripción la duración de acción y modo de excreción. También se incrementa la velocidad de absorción cuando se ingiere antes de las comidas. La farmacocinética de las glinidas puede ser modificada con inductores e inhibidores de las enzimas hepáticas. No se pueden utilizar en la DMI.

Las glinidas son útiles como reguladores de la glucemia posprandial, administrándose antes de las principales comidas con diferencias entre la repaglinida y la nateglinida, también tienen efecto sobre la glucemia basal y el control glucémico medio (HbA1c).

Algunos estudios muestran una reducción de la incidencia de hipoglucemias y una menor ganancia ponderal con glinidas en comparación con sulfonilureas de acción prolongada.

A parte de la posibilidad de generar hipoglucemias, los efectos adversos más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea (165).

Debido a su corta acción, parecen tener menor riesgo de hipoglucemias y menor aumento de peso corporal que las sulfonilureas (166).

1.12.1.1.5 TIAZOLIDINEDIONAS O GLITAZONAS

Fueron introducidas en la terapia de la DM2 en 1990, (2001 en España), los principios activos de esta familia son la troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. Actualmente solo está comercializada la pioglitazona.

Las tiazolidinedionas son compuestos que actúan como agonistas del peroxisoma receptor activado-gamma aumentando la sensibilidad de los tejidos (músculo, tejido de adiposidad, e hígado) a la acción de la insulina

Estos fármacos han tenido numerosas referencias a los efectos secundarios, especialmente la rosiglitazona que fue retirada del mercado por su retención hídrica y su relación con la IC, así como el incremento en el riesgo de infartos de miocardio. Este incremento no se ha encontrado en la pioglitazona, que sigue comercializada.

La Agencia Española del medicamento y productos sanitarios retiró en 2010 la rosiglitazona informando que:

“La re-evaluación de la relación beneficio-riesgo realizada en Europa, ha concluido que los potenciales riesgos de tipo cardiovascular de los medicamentos que contienen rosiglitazona superan sus posibles beneficios.”

“En consecuencia, se ha decidido suspender la comercialización de dichos Medicamentos...”
(167)

Otros efectos secundarios son la hepatotoxicidad en troglitazona, el aumento de peso, retención de líquidos, osteopenia y fracturas y riesgo de embarazo en mujeres que toman anticonceptivos. (168)

La pioglitazona se ha relacionado con el cáncer de vejiga de la orina.

Otras propiedades de estas moléculas son, actividades antiinflamatorias, antipalúdicas, antioxidantes, citotóxicas y antimicrobianas. (169) (170) (171)

1.12.1.1.6 AGONISTAS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

En 1985 fue descubierta una incretina que llamaron péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que posee múltiples acciones farmacológicas entre las que destacan las insulínótropicas y glucagostáticas, se trata de una hormona cuyo efecto es dependiente de la existencia de hiperglucemia. La GLP-1 actúan uniéndose a receptores específicos y así libera insulina e inhibe la producción de glucagón con efectos cardiovasculares, ilustración 3. (172) (173)

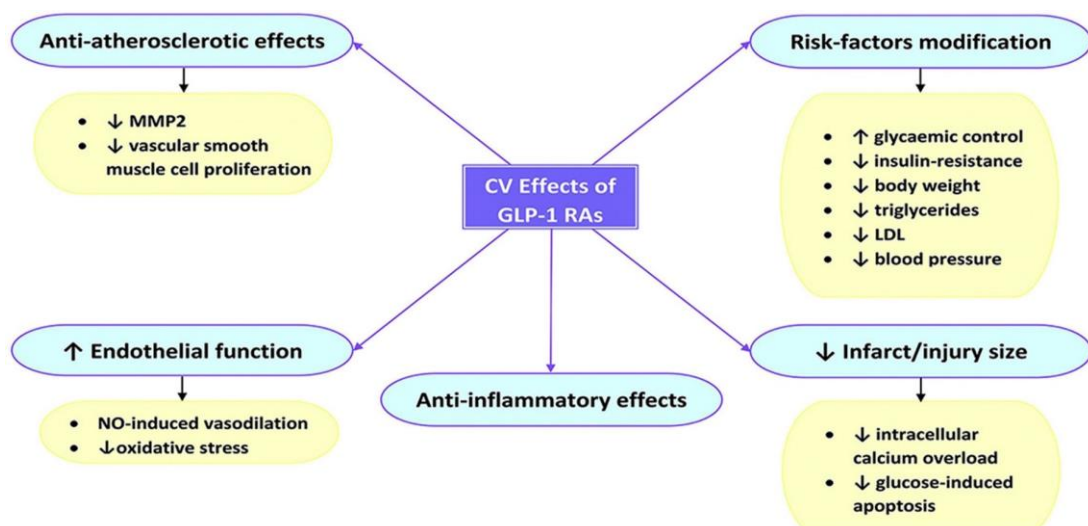


Ilustración 3. Agonistas del receptor de GLP-1 y ensayos de resultados cardiovasculares tomado de Eirini Andrikou, 2019

La GLP-1 se produce en células L enteroendocrinas del intestino delgado distal y el colon. La glucosa oral produce un incremento de insulina mayor que cuando se administra inyectada por acción de las incretinas.

Los análogos GLP-1 mejoran el perfil glucémico sin producir hipoglucemias. También tienen la ventaja de inducir la pérdida de peso sin el riesgo de hipoglucemia asociada. Otra acción de los análogos de la GLP-1, es inhibir el vaciado gástrico, lo que da sensación de plenitud, regula el apetito, ayuda a la reducción de peso y provoca una elevación de la glucemia postprandial más suave (174). Esta clase de moléculas también ha demostrado un beneficio en eventos cardiovasculares como mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, y albúmina.

A pesar de estos beneficios, tiene la limitación terapéutica relacionada con su vida media de pocos minutos degradándose por una enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), al final solamente pasa a la circulación sistémica el 10-15% de la GLP-1

Los tratamientos basados en estas moléculas se basan en la creación de análogos de la GLP-1 que resistan la acción de la DPP-4 y en tratamientos que inhiban la acción de la DPP4, ilustración 4.

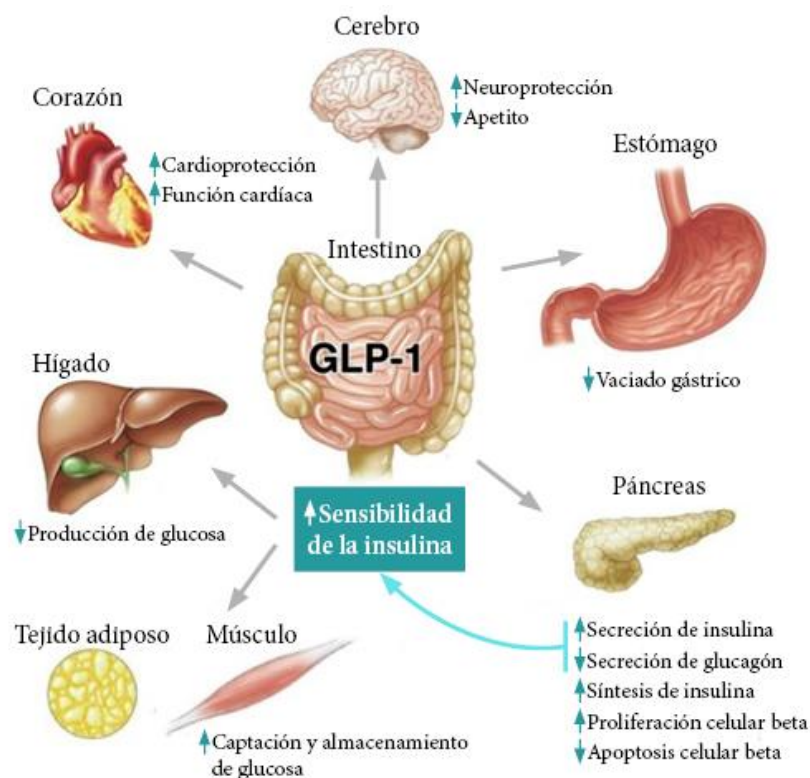


Ilustración 4. Efectos terapéuticos de análogos de la GLP-1. Tomado redGDPS 2018

En la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) existen problemas con la función de las incretinas, lo que se relaciona con un peor perfil cardiometabólico y riesgo cardiovascular, en el ensayo clínico “LEADER” se ha verificado beneficio cardiovascular. (175)

Estos fármacos de administración subcutánea se incluyeron en el arsenal terapéutico en 2006. Generalmente son bien tolerados y con efectos adversos transitorios lo que permite la adherencia. Por su interés en la prevención cardiovascular y facilitar el control ponderal, para la que también tiene indicación, han adquirido gran interés en la práctica clínica, aunque tienen un coste muy elevado y se han relacionado con pancreatitis y cáncer de páncreas o de tiroides, lo que limita su uso (176).

Actualmente existen ya bastantes análogos resistentes a las DPP-4: Exenatida, lixisenatide , de acción corta (<24 h) y semaglutida, efpeglenatide, exenatida ER, dulaglutida, albiglutida, y liraglutida de acción prolongada (>24h). (177) (178) y se ha comercializado la semaglutida oral en la que aumentan los efectos adversos gastrointestinales que son los más frecuentes. Se debe extremar la precaución del tratamiento con semaglutida en pacientes con retinopatía diabética tratados con insulina

La semaglutida ha sido estudiada en relación con otros principios activos a través de los estudios PIONEER y se encuentra ya autorizada su comercialización (179)

1.12.1.1.7 INHIBIDORES DE LA ENZIMA DIPEPTIL PEPTIDASA 4

Estos fármacos, inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) también conocidos como gliptinas, que degrada las incretinas, se incorporaron a la terapéutica en España en el año 2007, a diferencia de los GLP 1, se administran por vía oral. La coincidencia de su aparición con la evidencia de efectos adversos e incluso retirada de antidiabéticos orales, propiciaron estudios de seguridad y metaanálisis en este grupo. (180)

Estos fármacos inhiben de una forma reversible la hidrólisis de las incretinas endógenas, necesaria para su actividad, con la consiguiente elevación de la GLP-1 plasmático, con la potenciación de la célula beta pancreática, el aumento de la respuesta insulínica y la disminución de la secreción de glucagón. (181) No están exentos de efectos adversos, se ha relacionado con el aumento de riesgo de pancreatitis, la FDA reportó en 2015 la posibilidad de producir dolor articular (182)

El consumo de los IDPP 4 tras su introducción, ha crecido, gracias a su efectividad, efecto neutro sobre el peso, la no inducción a hipoglucemias y su fácil posología, por otra parte, la

frecuencia de efectos adversos no es elevada, como ya se vio en el metaanálisis Karagiannis y produce una reducción de la HbA1C y de la Glucemia basal. (183) (184)

1.12.1.1.8 INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO GLUCOSA

La faloridzina fue descubierta en la corteza de raíz de manzanos en 1835 por químicos franceses como tratamiento de la malaria infecciosa. Posteriormente descubrieron su capacidad para reducir la reabsorción de la glucosa, disminuir la glucemia y disminuir la resistencia a la insulina, pero actúa de forma no selectiva como inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa SGLT-1 y SGLT-2, además de degradarse con rapidez, tenía efectos secundarios como diarrea y deshidratación.

Por ello se buscaron Inhibidores selectivos iSGLT2 (glifozinas), de los que actualmente tenemos la empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina. (185)

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) reducen la glucosa en sangre al aumentar la excreción urinaria de glucosa ya que este cotransportador es responsable de aproximadamente el 90% de la reabsorción de glucosa. El efecto hipoglucemiante es independiente de la secreción de insulina y su acción, por lo que por sí misma es improbable la aparición de hipoglucemias. También ayuda la regulación de la presión arterial y del peso, aumenta el HDL colesterol y disminuye los triglicéridos y el ácido úrico. (186)

En terapia combinada, reduce la glucemia en un nivel comparable a las sulfonilureas.

Los estudios indican que tiene un efecto protector para la nefropatía diabética, posiblemente por un mecanismo multifactorial, aunque se reportaron algunos casos de lesión renal aguda. (187)

La empagliflozina y canagliflozina han demostrado en ensayos clínicos (188) que reducen los eventos cardiovasculares más importantes, la mortalidad y los eventos renales. Los datos en la vida real apoyan que se trata de beneficios de clase, (189) aunque en diferente grado de beneficio en según la molécula. (190)

Se ha descrito varios efectos adversos con estos fármacos, la posible aparición de cetosis, Infección del tracto urinario, Infección por hongos genitales, fracturas, tumor maligno, hipotensión, deshidratación y amputación de las extremidades inferiores con Canagliflozina (191) (192) (193) con empagliflozina se detectaron sobre todo nasofaringitis, infección urinaria e hipoglucemia. (194)

1.12.1.1.9 HORMONAS PANCREÁTICAS. INSULINA Y ANALOGOS

El páncreas es un órgano impar constituido por dos tipos de células secretoras, las exocrinas que constituyen el 98% del órgano y segregan al duodeno enzimas encargadas de la digestión y las células endocrinas de los islotes de Langerhans que representan el 2% del páncreas y segregan hormonas al torrente circulatorio que intervienen en la homeostasis de la glucosa.

El “páncreas endocrino” constituido por los islotes de Langerhans está formado por distintos tipos de células:

Células α o A: Secretan glucagón que promueve la liberación de glucosa del glucógeno hepático.

- Células β o B: Producen insulina, hormona hipoglucemiante.
- Células δ o D: Producen somatostatina que inhibe la liberación de insulina y de glucagón.
- Células PP o F: Contienen un polipéptido pancreático con actividad intestinal
- Células ϵ o E: Secretan ghrelina con diversas e importantes acciones relacionadas con el crecimiento y la nutrición.

Células D1: Producen polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), hormona que produce glucogenólisis e hiperglucemia y estimula la secreción de fluidos digestivos.

- Células enterocromafines: Sintetizan serotonina. (195)

La insulina segregada por las células β de los islotes pancreáticos es una proteína formada por dos cadenas peptídicas A y B de 21 y 30 aminoácidos unidas por dos puentes disulfuro y un puente entre las cadenas. (196)

La insulina directamente relacionada con la diabetes mellitus, como se ha indicado anteriormente, se ha utilizado en su tratamiento desde que en 1921 Banting y Best la sintetizaron, siendo fundamental en la DMI y en muchos casos de DM2, cuando las medidas no farmacológicas, (dieta, ejercicio y eliminación de hábitos tóxicos), junto con doble terapia no insulínica resultan insuficientes para alcanzar los objetivos de control glucémico.

La insulina se administra por vía subcutánea e intenta simular el efecto fisiológico de la insulina propia, que se segrega de forma pulsátil y constante durante todo el día constituyendo

el 50% de la insulina segregada y otro 50% en respuesta a la ingesta de alimentos, evitando así las hiperglucemias postprandiales.

La investigación científica ha generado moléculas similares a la insulina humana obtenidas por recombinación genética y análogos sintéticos producidos con pequeños cambios en la molécula que modifican su farmacocinética, el tiempo de inicio de la acción, momento del efecto máximo y la duración del efecto.

Según la farmacocinética de las moléculas se denominan basales, las que mantienen un nivel adecuado de insulina en ayuno, pudiendo tener una duración del efecto de 12 hasta más de 42 horas. Insulinas Prandiales que se administran antes de las comidas para evitar la elevación de la glucemia después de comida, tienen un inicio rápido, entre 5 y 15 minutos los análogos rápidos y entre 30-45 minutos las humanas rápidas. Las insulinas bifásicas son aquellas constituidas por una prandial y una basal que intentan imitar la fisiología humana mediante mezclas previas en distinta proporción, tabla 7 e ilustración 5.

La concentración de insulina suele ser de 100 UI/ml, pero también existen de mayor concentración (200 y 300 UI/ml) (197) (198)

Tabla 7. Insulinas comercializadas. Tomado de BTA 33, Escuela andaluza de Salud Pública 2018

Insulinas disponibles en España								
Tipos de Insulina			Presentaciones / Nombre comercial			Farmacocinética		
			Viales	Plumas	Cartuchos (Φ)	Inicio	Máximo	Duración
BASALES	Intermedia humana	NPH o Isofánica	Insulatard® Humulina NPH®	Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®		1-2 horas	4-8 horas	12-20 horas
	Intermedia análogo	Lispro protamina		Humalog Basal KwikPen®				
	Prolongadas análogos lentos	Glargina	Lantus®	Toujeo 300 UI® (§) Lantus SoloStar® Abasaglar® (#)	Lantus®	3-4 horas	Sin pico	Hasta 36 horas
		Detemir		Levemir FlexPen® Levemir InnoLet®				20-24 horas
		Degludec		Tresiba® (*)				>42 horas
PRANDIALES	Rápidas análogos	Aspart	Novorapid®	Novorapid FlexPen®	NovoRapid Penfill® NovoRapid PumpCart®	5-15 minutos	30-90 minutos	4-6 horas
		Lispro	Humalog®	Humalog KwikPen® Humalog Junior KwikPen® Humalog KwikPen 200® (§)				
		Gulisina	Apidra®	Apidra SoloStar®	Apidra®			
	Rápida humana	Regular o soluble	Actrapid® Humulina Regular®	Actrapid InnoLet®		20-60 minutos	1-3 horas	6-8 horas
BIFÁSICAS	Humanas	Regular/NPH	Humulina 30:70® Mixtar 30®	Humulina 30:70 KwikPen® Mixtar 30 InnoLet®		30-60 minutos	2-8 horas	18-24 horas
	Análogos	Aspart/Aspart protamina		Novomix 30 FlexPen® Novomix 50 FlexPen® Novomix 70 FlexPen®		10-20 minutos	1-4 horas	18-24 horas
		Lispro/Lispro protamina		Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®		12-30 minutos	1-6 horas	14-24 horas

(Φ): depósitos de insulina recambiables para plumas no precargadas; (§): insulina concentrada; (#): biosimilar; (*): Financiación restringida (requiere visado).

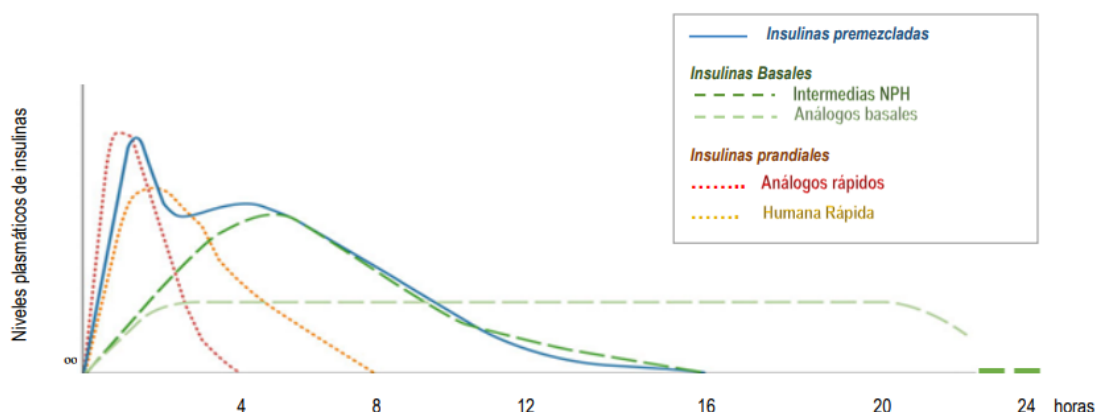


Ilustración 5. Perfiles farmacocinéticos aproximados de insulinas. Obtenidos del boletín terapéutico, escuela andaluza de salud pública. 2018 nº 33.

En la DM2 la insulina se puede añadir a otros tratamientos antidiabéticos, en diferentes pautas o se puede ya instaurar en el momento del diagnóstico, si presenta pérdida de peso, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes, sobre todo si la HbA1c es superior a 9%.

Existen diferentes formas de insulinización:

Una dosis de insulina basal como la NPH, glargina, detemir y degludec administrada una vez al día, ajustando la dosis al alza cada 3 días, evitando las hipoglucemias. Si es necesario se pueden aplicar dos dosis de insulina basal.

Si no es suficiente se utilizan múltiples dosis.

Terapia **basal plus** consiste en la adición de una dosis de insulina rápida o ultrarrápida en la comida del día en que se eleve más la glucemia posprandial del paciente. Una vez se encuentra cual es la glucemia posprandial más elevada del día, el paciente se tendrá que administrar insulina rápida o ultrarrápida antes de la comida correspondiente. Se inicia con 4 UI y se aumenta la dosis en 2 UI cada tres días hasta que la glucemia posprandial de esa comida sea menor de 180 mg/dl.

Terapia **bolo basal**, En ella se administra una dosis de insulina basal y tres de insulina rápida antes de las tres comidas principales del día, ajustando la dosis de insulina rápida a las cifras de glucemias postprandiales encontradas, ilustración 6.

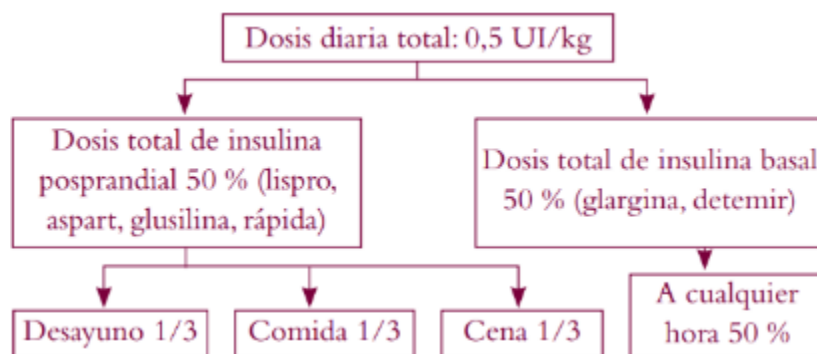


Ilustración 6. Esquema de insulinización. Tomado de Francisco J García Soidán. 2014

Tratamiento con insulinas premezcladas, se utilizan estas insulinas, como alternativa cuando no se consigue el control con el tratamiento basal, sobre todo si el problema es la elevación de la glucemia postprandial. (199) (200)

La ADA a través del consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) propuso un algoritmo, representado en la ilustración 7, que incluye estas pautas de inicio y ajuste en la DM2. (201)

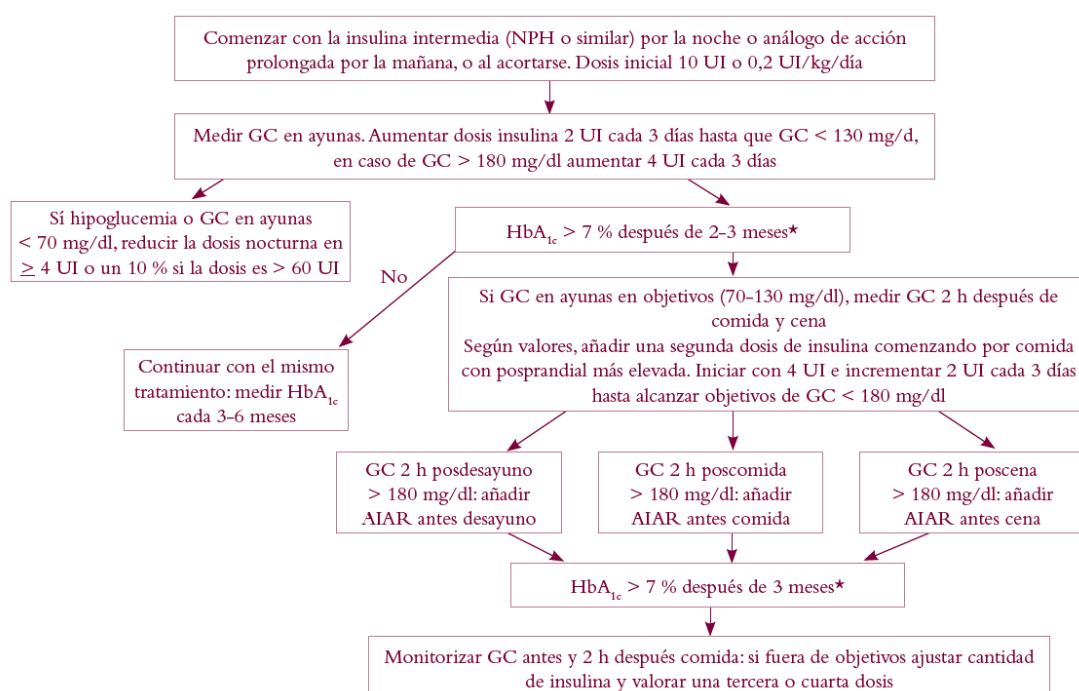


Ilustración 7. Algoritmo de insulinización ADA-EASD. Tomado de Insuchi SE 2012

1.12.1.1.10 TRATAMIENTOS COMBINADOS PARA DIABETES MELLITUS

Según el Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas en 2018 la elección del medicamento a utilizar en la diabetes deberá incluir aspectos como la eficacia, riesgo de hipoglucemia, efectos en el peso corporal, efecto demostrado en el riesgo cardiovascular,

nefroprotección, limitación de uso en la IR, frecuencia de los efectos secundarios, complejidad y coste. (202)

En algunas ocasiones las medidas higiénico dietéticas pueden ser suficientes para reducir adecuadamente la glucemia hasta los objetivos de control (203)

Sin embargo, en la mayor parte de las ocasiones debe añadirse un tratamiento para lograrlo y con frecuencia conviene utilizar la metformina, e ir añadiendo fármacos de forma progresiva hasta lograr el control adecuado, ilustración 8, de esta forma también podremos reconocer a qué fármaco hay que atribuir los efectos adversos que se puedan desarrollar; las combinaciones para ello son múltiples (202)



Ilustración 8. Secuencia de introducción de los fármacos antidiabéticos. Tomado de las recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM2. Gómez-Peralta F. 2018

También existen combinaciones de fármacos orales a dosis fija para simplificar la terapia y mejorar la adherencia, tales como metformina con SU, pioglitazona, iDPP-4 o iSGLT2, de iDPP-4 e iSGLT2 o pioglitazona e iDPP-4, ilustraciones 9 y 10. (204)

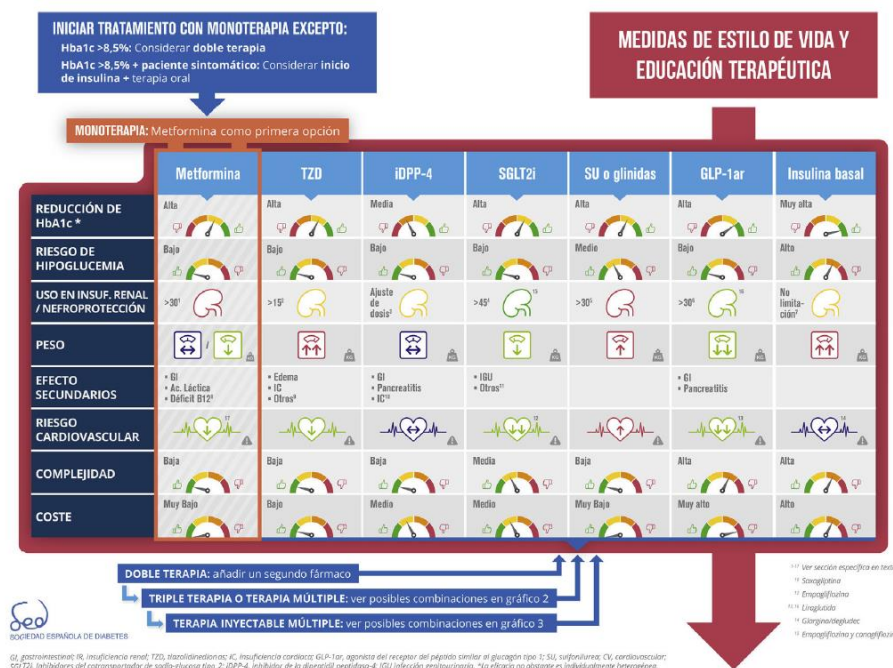


Ilustración 9. Propiedades de los fármacos antidiabéticos. Tomado de las recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM2. Gómez-Peralta F. 2018

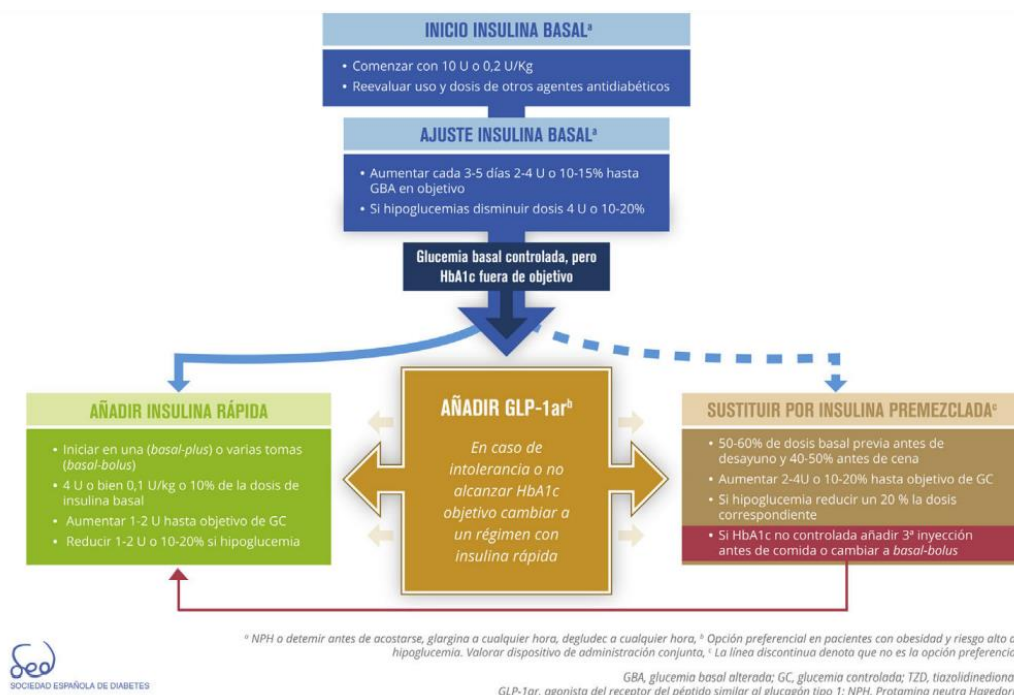


Ilustración 10. Insulinización en la DM2. Tomado de las recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM2. Gómez-Peralta F. 2018

El Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas en 2018 que elaboró el documento mencionado, a petición de la SED esquematiza las opciones de combinación de tratamientos y los condicionantes que se pueden tener en cuenta a la hora de establecer un plan de tratamiento. (202)

La Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) propone un tratamiento escalonado de la diabetes y en 2018 propuso para pacientes con enfermedad cardiovascular clínica un SGLT2 o un Ar GLP-1 que tiene beneficio cardiovascular comprobado. Para pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca clínica y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, recomienda un SGLT2. Los Ar GLP-1 generalmente se recomiendan como el primer medicamento inyectable. (205) (206)

La Sociedad españolas de endocrinología y nutrición y la de Medicina Interna a través del grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición esquematiza el tratamiento según sus características como enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular, IC, filtrado glomerular baja, obesidad o sobrepeso, edad superior a los 75 años, riesgo de hipoglucemias y tiempo de evolución de la DM2. (207) (208)

En el año 2017 el departamento Valencia Clínico Malvarrosa, en su documento “recomendaciones de tratamiento de la diabetes tipo 2 con antidiabéticos no insulínicos” basándose en los consensos y guías internacionales, propuso la forma de abordar el tratamiento en la DM2.

Este documento plantea establecer objetivos de control, normalmente de HbA1c < 7% excepto en los pacientes mayores de 65 años, con historia de hipoglucemias graves, con expectativa de vida limitada, con complicaciones avanzadas, con comorbilidad importante o incapaces de alcanzar objetivos terapéuticos más estrictos pese a terapia intensiva en los que solo se perseguiría mantener la HbA1c < 8%. Por otro lado, propone unos objetivos más estrictos, con una HbA1c < 6-6,5% en pacientes con diagnóstico reciente (< 5 años), con esperanza de vida larga, sin patología cardiovascular siempre que se puedan evitar las hipoglucemias.

En documento del departamento Valencia Clínico Malvarrosa, se resalta la importancia de las modificaciones de los estilos de vida, especialmente en ejercicio y dieta. Plantea una implantación de tratamientos secuencial, aumentando el número de fármacos, con un intervalo de entre 3 y 6 meses, tras comprobar el nivel de control metabólico.

Como primer fármaco en la DM2, también propone la metformina, salvo intolerancia o contraindicaciones, en cuyo caso se iniciará la monoterapia con otro fármaco, atendiendo a las características del paciente, ilustración 11.

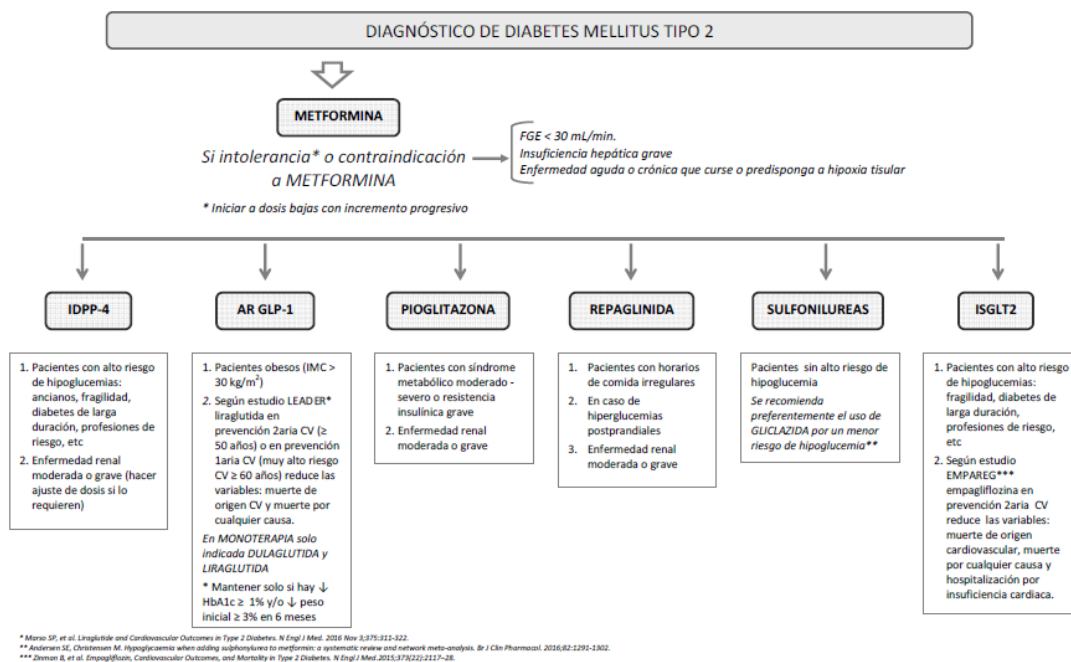


Ilustración 11. Inicio del tratamiento de la DM2 con antidiabéticos no insulínicos. Tomado de las recomendaciones del Hospital Clínico Malvarrosa. 2017

En caso de necesitar aumentar un segundo fármaco, tras 3-6 meses, se seguirá el algoritmo de la Ilustración 12.

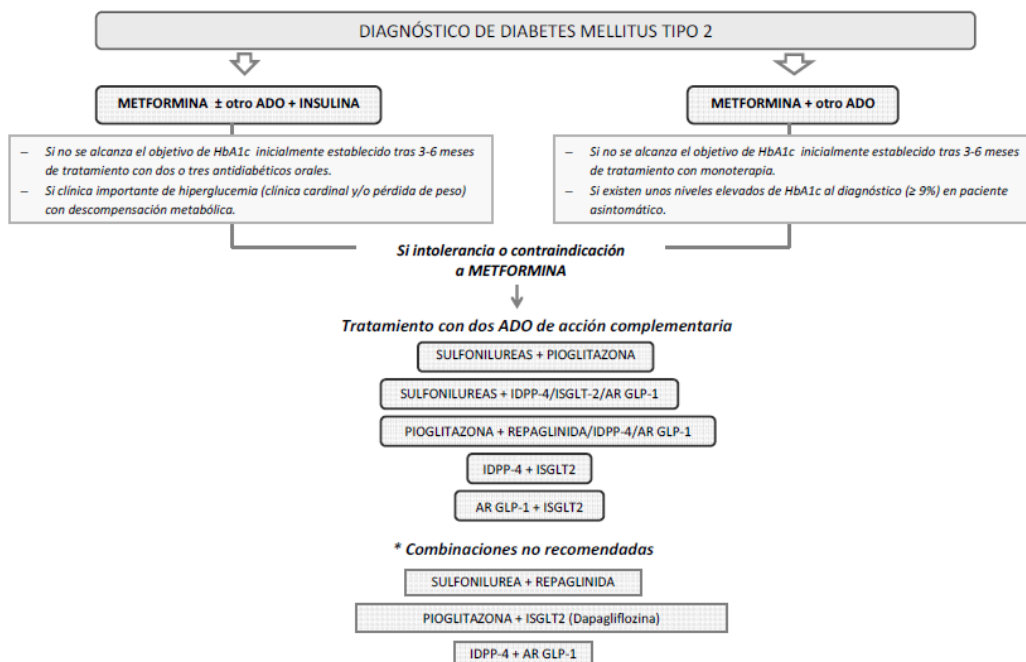


Ilustración 12. Introducción de un segundo fármaco no insulínico en la DM2. Tomado de las recomendaciones del Hospital Clínico Malvarrosa 2017

Cuando no es suficiente con dos fármacos para alcanzar el objetivo de control, se indica insulina o como alternativa un tercer fármaco oral ilustración 13 (209)

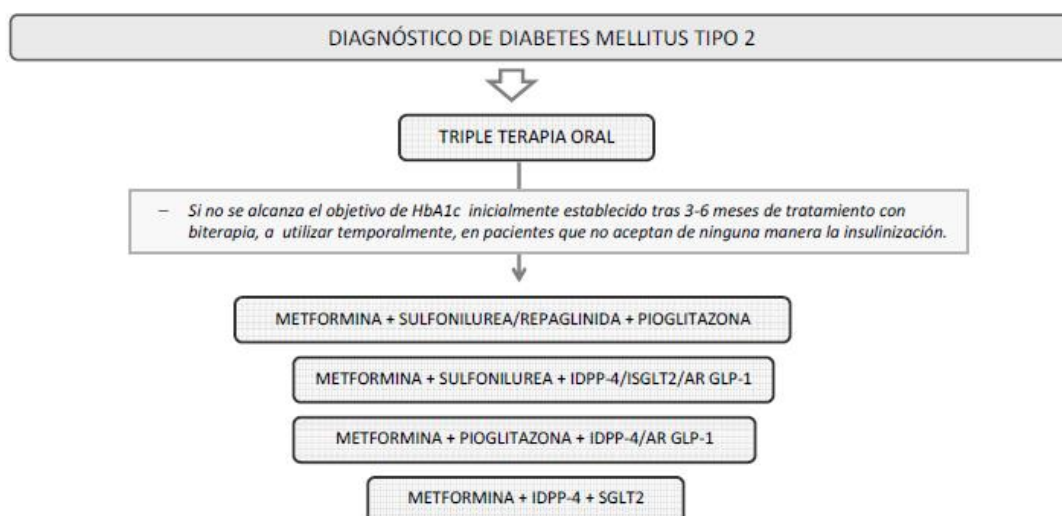


Ilustración 13. Introducción de un tercer fármaco antidiabético no insulínico en la DM2. Tomado de las recomendaciones del Hospital Clínico Malvarrosa 2017

En el departamento Valencia Hospital General, se desarrolló e implantó la “ruta asistencial de la diabetes mellitus tipo 2” entre los años 2017-2019, coincidiendo con la evidencia reflejada hasta el momento. En esta ruta, además se establece un abordaje farmacológico diferenciado en función de que sea prevención primaria o secundaria y la situación de obesidad o no del paciente como se muestra en la Ilustración 14. (210)

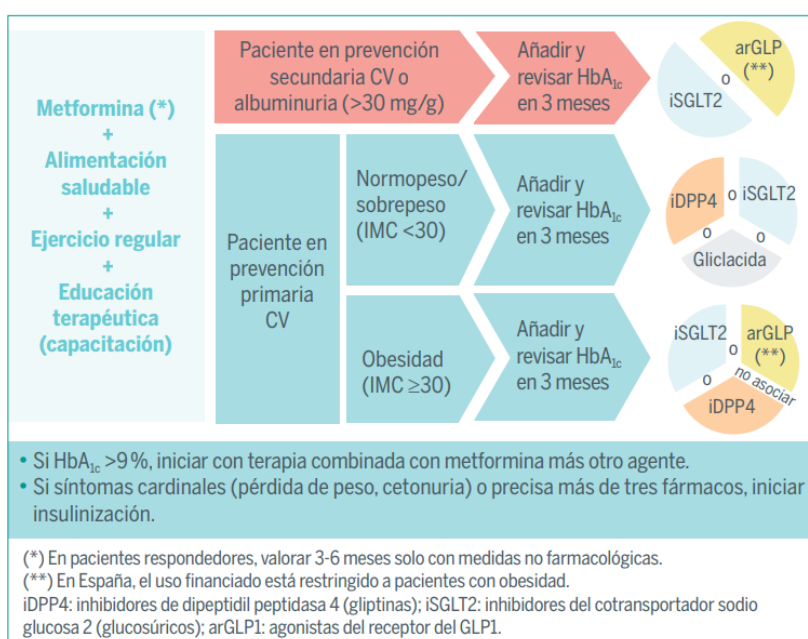


Ilustración 14. Esquema del tratamiento con antidiabéticos no insulínicos. Tomado de la Ruta asistencial de la DM2 del departamento Valencia Hospital General 2017

Por otra parte, los avances en los tratamientos de los antidiabéticos orales, la existencia de combinaciones, la diferencia de precios y la necesidad de un abordaje seguro lleva a que parte de ellos, solos o en combinación, necesiten visado de inspección en la CV lo que también podría condicionar la prescripción facultativa (211) (212).

1.13 EDUCACION PARA LA SALUD

La educación sanitaria, el apoyo y la autogestión en la DM2 es fundamental, en la atención al paciente diabético, debe tenerse en cuenta las características y necesidades particulares. Debe establecerse un programa completo con material de apoyo, que se realiza de forma individual y grupal (205). Además, es rentable al reducir los ingresos hospitalarios y las complicaciones, así como reducir la HbA1c hasta en 1% en las personas con DM2 y tiene un efecto positivo en otros aspectos clínicos, psicosociales y conductuales de la diabetes. (213)

Según una revisión de la Cochrane, la educación diabetológica adaptada a las características culturales de etnias minoritarias condicionaba el control metabólico y conocimiento de la diabetes y estilos de vida. (214)

La red GDPS considera que, en la intervención educativa, es muy importante la alimentación (215) y el ejercicio físico, con distintos niveles de intervención básica o avanzada y con consideraciones especiales, según lo permitan las características de los pacientes, creando un algoritmo aclaratorio que se muestra en la ilustración 15 (216).

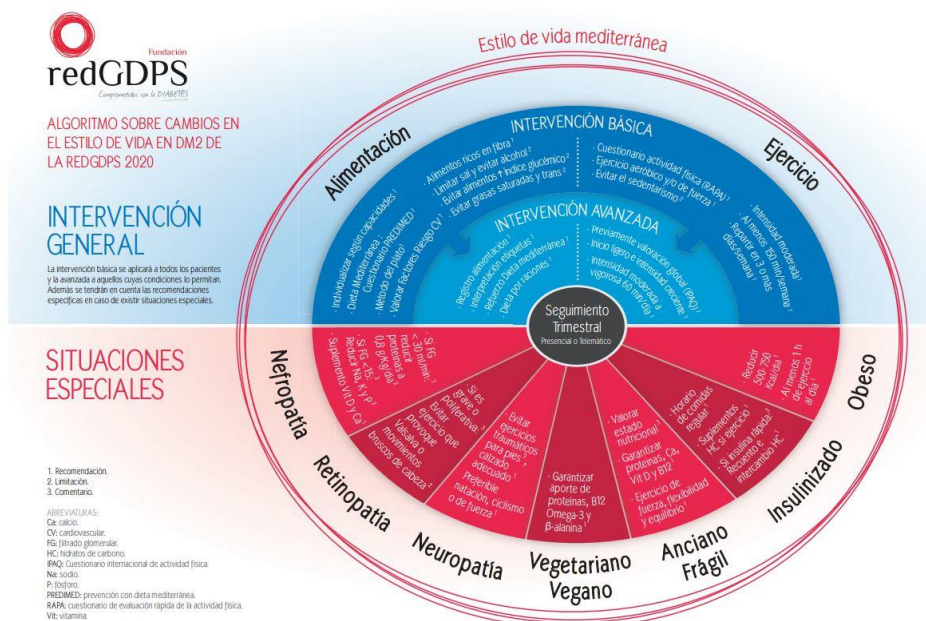


Ilustración 15. Algoritmo sobre cambios en el estilo de vida en DM2 tomado de la redGDPS 2020

La educación terapéutica se dirige al paciente y a sus familiares y se centra no solo en la enfermedad si no en los pacientes y su entorno.

El objetivo principal de la educación diabetológica es facilitar la adquisición de conocimientos, habilidades y actitudes dirigidas a mejorar/gestionar las condiciones clínicas y hábitos de vida del paciente, sus objetivos son:

1. Conseguir un buen control metabólico y mantenerlo a largo plazo.
2. Prevenir las complicaciones agudas y crónicas.
3. Mejorar la calidad de vida del paciente.
4. Contribuir a disminuir los costes sanitarios y sociales derivados.

Debe dirigirse al paciente y a la familia.

La EPS puede ser efectiva incluso en la fase de prediabetes, en la que se pueden cambiar los estilos de vida y retrasar de forma importante el desarrollo de la DM2.

Son muchos los programas existentes sin que exista uno de elección, aunque sí deben basarse en incorporar estrategias conductuales y psicosociales, y también deben de tener en cuenta las características culturales del grupo al que van dirigidos.

Además, hoy en día los recursos en la comunicación pueden ayudar a mejorar el conocimiento de los pacientes en su autocuidado (217).

Es decir:

Objetivo general

- Prevenir y retrasar las complicaciones a corto y largo plazo

Objetivos específicos

- Mejorar los conocimientos, las habilidades y las actitudes
- Fomentar estilos de vida saludables en diabetes y factores de riesgo cardiovascular
- Responsabilizar en autocuidado
- Ayudar en la toma de decisiones informadas sobre su salud
- Mejorar resultados clínicos, estado de salud y calidad de vida del paciente y su entorno

*Según las necesidades educativas y emocionales, metas, creencias y experiencias vitales de las personas. (218) (219) se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Educación diabetológica en DM2. Contenidos de las intervenciones. Tomado de Fernández LC 2010

TRATAMIENTO	AUTOCONTROL	PIES
• Alimentación • Actividad física • Fármacos	• Peso • Autoanálisis • Hipoglucemia • Autoinyección	• Consejos higiénicos • Autoexploración • Prevención y cuidados de lesiones • Revisión directa del cuidado del pie

1.14 GASTO FARMACEUTICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

La prevalencia de la diabetes mellitus, se relaciona entre otros aspectos con la esperanza de vida, la cual ha aumentado en las últimas décadas en Europa y América lo que conduce a un aumento en el gasto sanitario por esta enfermedad. (220) (221)

El aumento en el gasto por esta enfermedad, también se ha observado a nivel mundial. Vemos en la siguiente gráfica la evolución del gasto sanitario total en personas con diabetes a nivel mundial de 2010 a 2019.

En el año 2019, se calcula que el gasto sanitario total en diabetes a nivel mundial alcanzó los 760.300 millones de dólares estadounidenses como se aprecia en la ilustración 16 (222)

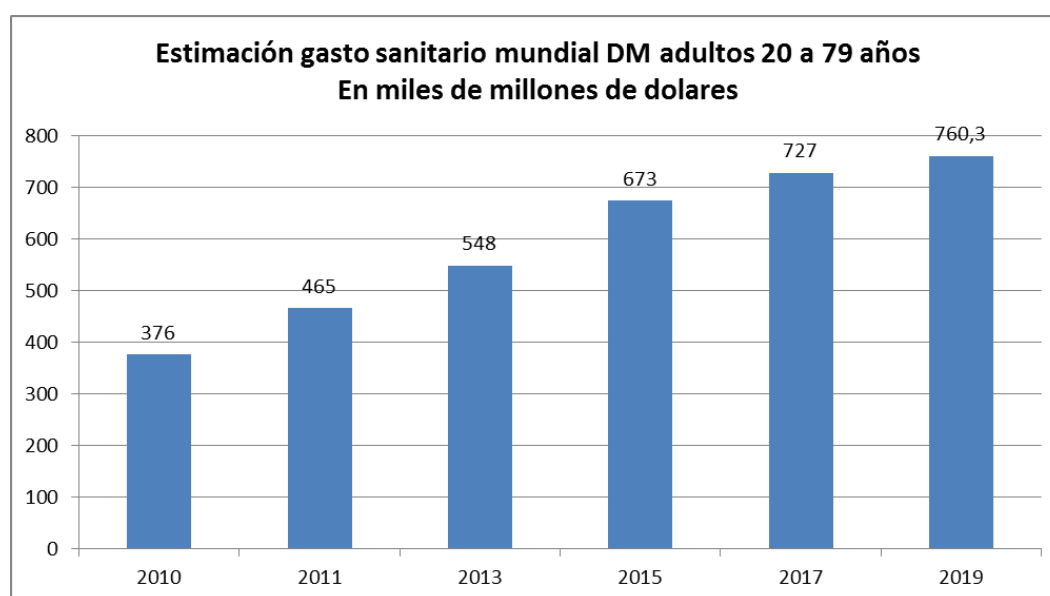


Ilustración 16. Gasto sanitario total mundial DM en 2019. Tomado de A. Díaz en Statista 2020

En los estudios de costes de la diabetes en los distintos países e incluso dentro de un mismo país, se da una gran variabilidad de resultados debido a los diferentes condicionantes que se incluyen y la forma de hacerlo sobre el paciente, la familia y la sociedad. Dependiendo como se tengan en cuenta variará mucho su cálculo, por eso para entender la magnitud de la DM2, poder comparar estudios entre ellos y aportar información que ayude en las políticas sanitarias hay

que tener comprender la forma en que se ha hecho el cálculo de costes y tratar de estandarizar su cálculo (223).

Para estudiar el coste de la DM2 y con la variabilidad mencionada, se debe iniciar preguntándose qué quieren medir, para qué y para quién, en función de los datos disponibles y de la población objeto de estudio.

Los estudios de costes pueden buscar estimar los “costes de la diabetes” es decir lo que cuesta claramente esta enfermedad y sus complicaciones o estimar los “costes de las personas con diabetes” que identificaría y utilizaría todos los costes que se producen en las personas con diabetes, aunque no parezcan relacionados, en esta segunda alternativa, lo ideal es tener un grupo de control para comparar.

Por otra parte, los estudios de costes, pueden realizarse desde cinco perspectivas, que condicionarán el tipo de costes a incluir, estas son: la del proveedor de servicios sanitarios, la del financiador público, la del paciente, la de la familia y la de la sociedad.

Dependiendo de los objetivos y la perspectiva elegida, se podrán identificar, cuantificar e incluir diferentes recursos y sus costes sanitarios y en su caso no sanitarios.

Los costes pueden ser directos sanitarios incluyendo el manejo de la enfermedad y sus complicaciones, directos no sanitarios que serían necesarios por la enfermedad, tales como los cuidados personales, adaptación de la vivienda, desplazamientos etc. Y los indirectos, atendiendo a un enfoque desde la perspectiva del paciente y la sociedad, tales como las pérdidas laborales por muerte o incapacidad.

Por otra parte, se puede realizar un enfoque de incidencia, que idealmente abarca toda la vida del paciente o de prevalencia en la que se suele estudiar un año (224).

En España se han realizado diversos estudios que evalúan el coste de la Diabetes Mellitus, también existen otros estudios de otros países de los que se obtiene la existencia de un alto coste de la enfermedad, aunque existen diferencias entre ellos, posiblemente por la metodología empleada (225)

En un estudio realizado en Cataluña centrado en atención primaria, se encontró que, en 2011, el coste medio anual en pacientes con DM2 estimado fue de 3110,1 € y de 1803,4 € en el grupo equivalente de no diabéticos con el que se compararon, resultando un coste 72,4 % mayor que en los sujetos no diabéticos, resultados acordes con otros estudios de España, si bien el

incremento del gasto con la edad fue mayor en los no diabéticos, por lo que la diferencia entre ambos grupos disminuyó.

Las causas del mayor gasto producido con los pacientes diabéticos, se debió a las hospitalizaciones, los medicamentos y las visitas de atención primaria y en menor proporción la derivación a otros especialistas y las pruebas diagnósticas.

En este estudio se incluyó los costos directos de atención médica de los pacientes diabéticos solo para el Servicio Nacional de Salud, visitas a atención primaria (diferenciando entre visitas al médico o enfermero, y entre lugar de visita, es decir, en el consultorio o en el hogar), hospitalizaciones, derivaciones a atención especializada, pruebas diagnósticas, medicación, diálisis tratamiento y uso de tiras reactivas de autocontrol. El tratamiento incluyó tres categorías: tratamiento no farmacológico, tratamiento solo con fármacos antidiabéticos distintos de la insulina y tratamiento con insulina (con o sin otros antidiabéticos) (226).

En el año 2012, el estudio SECCAID, estimó el coste de la Diabetes I y II en España en 5809 millones de euros, siendo el 8,2% del gasto sanitario total, de los cuales el gasto farmacológico supuso 2232 millones de euros y de ellos los antidiabéticos orales supusieron 861 millones de euros (227).

En 2016 Roberto Nuño, estudia en el País Vasco el coste de la atención prestada a pacientes con DM 2 mayores de 35 años, en comparación con los pacientes no diabéticos con enfermedades crónicas, encontrándose un coste de los primeros de 3432, incrementándose con la edad, lo que representó un 68,5% mayor en el primer grupo. (228)

1.15 GUIAS CLÍNICAS Y DOCUMENTOS DE REFERENCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA

La alta prevalencia de la diabetes y su importancia como enfermedad crónica no transmisible, relacionada con otras muchas enfermedades, como la hipertensión, las dislipidemias o la obesidad, con las que frecuentemente coexiste y con las que comparte y potencia el riesgo cardiovascular, así como por ser responsable de complicaciones, de tipo micro y macrovascular, en multitud de órganos, ha condicionado un constante interés en ella y se ha generado una alta producción de guías, consensos, protocolos y rutas para su abordaje y tratamiento, que por otra parte se van renovando con las evidencias que las investigaciones aportan.

La calidad de las GPC atendiendo a los criterios del Institute of Medicine (IOM), se basan en el cumplimiento de 8 criterios: validez, fiabilidad, reproducibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, documentación exhaustiva, un desarrollo claro, un proceso multidisciplinar y planes para su revisión futura.

Los grandes estudios como el DCCT el UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT y otros aportaron la evidencia para la confección de las guías clínicas. (229).

En 2019 el “Rincon de Sisifo” recoge la evaluación de seis importantes guías de práctica clínica en diabetes (American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association, Diabetes Canada, RedGDPS, National Institute for Health and Care Excellence y Scottish Intercollegiate Guidelines Network) según su calidad metodológica mediante la herramienta AGREE II para obtener la de mayor puntuación. Las guías que superaron la puntuación mínima exigida fueron, para el posicionamiento del tratamiento en pacientes adultos con DM2, la del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) y del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (230)

En la Comunidad Valenciana, la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública publicó en 2018 el documento conjunto de la Dirección General de Asistencia Sanitaria y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios denominado “Pautas para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2” (170), este documento tiene en cuenta, junto a otra bibliografía, importantes guías y documentos, tales como los estándares para la atención médica en diabetes elaboradas por la American Diabetes Association (ADA) en 2018, (231), el documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica del año 2014 (232), la conferencia de consenso: Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano de 2014 (233), el documento publicado como: hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad el posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC (234) y la actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular elaborado por la Sociedad Española de Cardiología en 2016 (235), por tanto, selecciona de diversas fuentes los aspectos más importantes a tener en cuenta en el tratamiento de la DM2.

En atención primaria destaca por sus publicaciones la fundación de la red de Grupos de Estudio de la Diabetes de Atención Primaria de Salud (redGDPS) *“constituida por un grupo de profesionales sanitarios de Atención Primaria con especial interés en mejorar la asistencia de las personas con diabetes tipo 2”*, entre sus publicaciones se encuentra la Guía de diabetes tipo 2

para clínicos, recomendaciones de la redGDPS, guía que resume las recomendaciones necesarias para poder llevar a cabo una buena práctica clínica de la DM2 ilustración 17, con capítulos que hemos abordado en varias partes de la presente tesis, incluyendo los fármacos disponibles para el tratamiento de la DM2 y su mecanismo de acción, así como un algoritmo terapéutico según los valores de HbA1c y características del paciente (236)

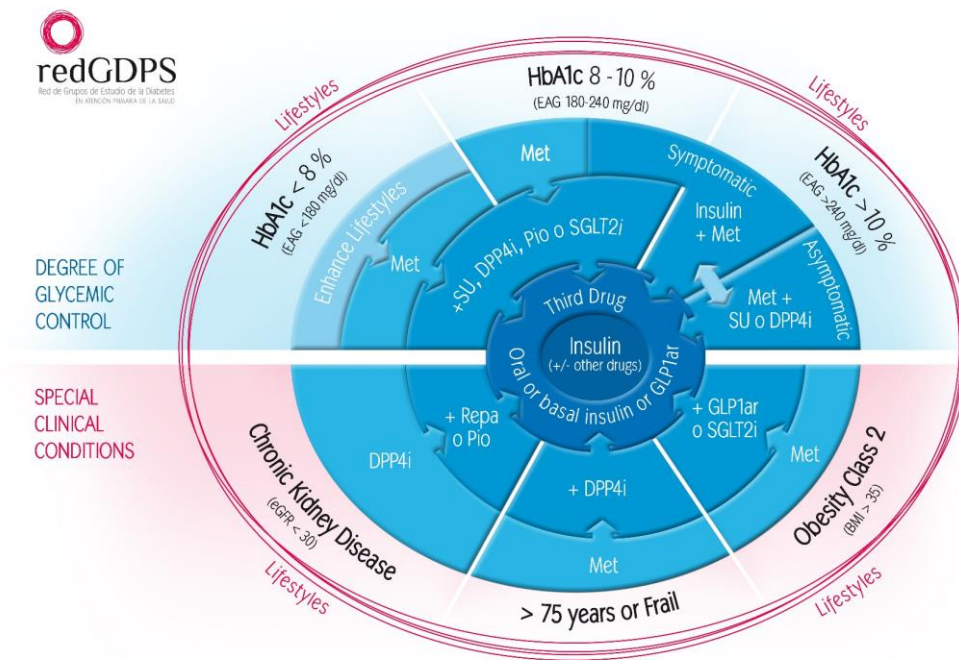


Ilustración 17. Algoritmo terapéutico DM2. Tomado de redGDPS 2017

Actualizado posteriormente en base a los nuevos estudios y su evidencia, ilustración 18 (236)

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre los valores de HbA_{1c}. En color verde aparecen con evidencias en reducción de eventos.
2. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC > 30 kg/m².
3. No asociar DPP4 con arGLP1, ni SU con repaglinida.
4. Reducir dosis de metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
5. Prescribir los iSGLT2 según la ficha técnica; no recetar si FG < 60 ml/min, suspender si FG < 45 ml/min (verá 2020).
6. Linagliptina, Dapagliflozina y Semaglutida se pueden prescribir si FG > 25 ml/min.
7. Reducir la dosis de acuerdo con la ficha técnica, excepto linagliptina que no requiere ajustes.
8. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos para reducir el riesgo de hipoglucemia, especialmente en pacientes tratados con insulina o sulfonilureas con HbA_{1c} < 6,5%.
9. Si IMC > 35 kg/m² es preferible un arGLP1. Considerar también la cirugía bariátrica.
10. Considerar un objetivo de HbA_{1c} < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico, evitando fármacos con riesgo de hipoglucemia.
11. Reevaluar HbA_{1c} a los 3 meses tras inicio o cambio terapéutico e intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA_{1c} cada 6 meses.
12. Glucosida o glicemipida.
13. Clínica cardinal: polifagia, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:

ADNI: antidiabético no insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: colesterol alto en la arteria; CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GME: glicemia media estimada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; DPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazina; Repa: repaglinida.

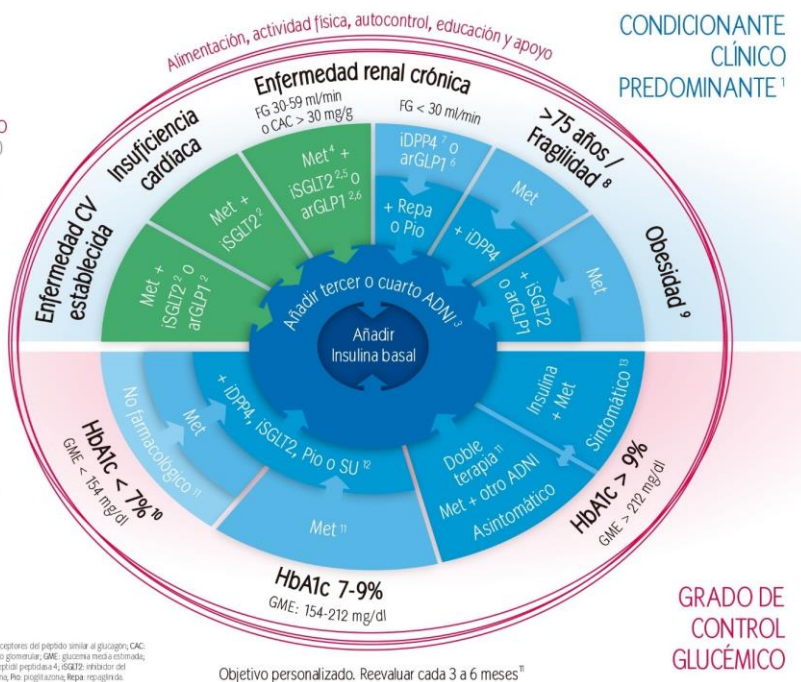


Ilustración 18. Algoritmo terapéutico de la DM2. Tomado de redGDPS 2020

En nuestro caso tomaremos como referencia estos dos últimos documentos, por su carácter institucional en el primer caso y por la importancia de ellos en nuestro entorno y por haberse publicado en el periodo de estudio de esta Tesis, según se especifica en el apartado de Material y métodos, así como el segundo algoritmo de la redGDPS.

2.OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 HIPOTESIS

Los objetivos descriptivos del estudio no tienen hipótesis asociada. Los objetivos analíticos tienen carácter exploratorio y pretenden encontrar que factores se asocian con las diferentes variables respuesta estudiadas, más que confirmar una hipótesis predefinida.

La variabilidad en las características personales de los pacientes diagnosticados como DM2 y la amplia variedad de medicamentos antidiabéticos, mecanismo de acción, y experiencia de utilización, así como los diferentes resultados obtenidos en el manejo de los pacientes con DM2 justifican el interés de este estudio. La calidad del tratamiento farmacológico en la DM2 está relacionada con un conjunto de factores internos y externos al propio paciente, que pueden ser identificados y relacionados con la efectividad y la eficiencia terapéutica, utilizando RWD.

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la calidad de la terapia antidiabética en los pacientes con DM2, en el departamento Valencia Clínico - Malvarrosa de la Comunidad Valenciana (CV), según adecuación a la redGDPS basada en las guías clínicas durante los años 2015-2019.

2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular la prevalencia global de DM2 conocida y su carga de enfermedad, así como su distribución por edad y género en el departamento de salud.
- Conocer el tiempo que permanecen los pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico tras su diagnóstico.
- Conocer el perfil de utilización de medicamentos antidiabéticos iniciales de los pacientes con DM2 a estudio y su distribución por edad y género en el departamento de salud.
- Evaluar el grado de adecuación de los tratamientos iniciales respecto a la redGDPS.
- Describir los cambios en la prescripción de los tratamientos iniciales más frecuentes.

3.MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo y de base individual con uso de RWD

3.2 PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de estudio ha sido el comprendido entre los años 2015 a 2019 recopilados de forma retrospectiva, recogiendo los datos anonimizados.

3.3 AMBITO DEL ESTUDIO

El presente estudio se ha realizado con la población adscrita al departamento Valencia Hospital Clínico-Malvarrosa, de la Comunidad Valenciana.

La Comunidad Valenciana es una comunidad autónoma española, está situada al este de la península ibérica, limitando, al norte con Cataluña, al oeste con Aragón y Castilla-La Mancha, al sur con Murcia y al este con el mar mediterráneo.

Consta de tres provincias de norte a sur: Castellón, Valencia y Alicante, siendo la capital Valencia, ilustración 19.



Ilustración 19. Mapa provincial de la Comunidad Valenciana. Tomado de Tablas de datos estadísticos. Infolaso.com

Es la octava Comunidad Autónoma por superficie, con 23.255 km² y se encuentra al este de España, ilustración 20.



Ilustración 20. Localización geográfica de la C.V. en España. Tomado de Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. <https://www.mscbs.gob.es>

El departamento Valencia Clínico-Malvarrosa está constituido por estos dos hospitales, el centro de especialidades del Grao y 16 zonas básicas de salud, cada una de ellas con uno o varios centros sanitarios, tabla 9:

Tabla 9. Centros sanitarios del departamento Valencia Clínico Malvarrosa. Elaboración propia.

Fuente: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. <http://clinicomalvarrosa.san.gva.es/hospital-malvarrosa>

ZONAS BÁSICAS DE SALUD	CENTROS
Zona Básica de Salud Alborai	Centro de Salud Alborai Consultorio Sant Llorenç Consultorio Patacona Consultorio Port Sa Playa
Zona Básica de Salud Almàssera	Centro de Salud Almàssera Consultorio Auxiliar Bonrepó
Zona Básica de Salud Benimaclet	Centro de Salud Benimaclet Centro de Salud València-Alfahuir
Zona Básica de Salud Foios	Centro de Salud de Foios Consultorio Albalat dels Sorells Consultorio de Vinalsa
Zona Básica de Salud Massamagrell	Centro de Salud Massamagrell Consultorio Barrio la Magdalena Consultorio Playa Pobla de Farnals Consultorio Pobla de Farnals
Zona Básica de Salud Meliana	Centro de Salud de Meliana Consultorio Roca Cuper
Zona Básica de Salud Museros	Centro de Salud Museros Consultorio de Massalfassar Consultorio de Albuixec
Zona Básica de Salud Rafelbunyol	Centro de Salud de Rafelbunyol
Zona Básica de Salud Tavernes Blanques	Centro de Salud Tavernes Blanques
Zona Básica de Salud Salvador Pau	Centro de Salud Salvador Pau Consultorio Auxiliar Chile
Zona Básica de Salud Serreria II	Centro de Salud Serreria II Punto de Atención Sanitaria Alguer
Zona Básica de Salud República Argentina	Centro de Salud República Argentina
Zona Básica de Salud Trafalgar	Centro de Salud Trafalgar
Zona Básica de Salud Malva-rosa	Centro de Salud Malva-rosa
Zona Básica de Salud Serreria I	Centro de Salud Serreria I Consultorio Auxiliar Vicente Brull
Zona Básica de Salud Nazaret	Centro de Salud Nazaret Consultorio Auxiliar La Punta

El departamento abarca un amplio territorio de la provincia de Valencia, incluyendo municipios de carácter rural y urbano ilustración 21.

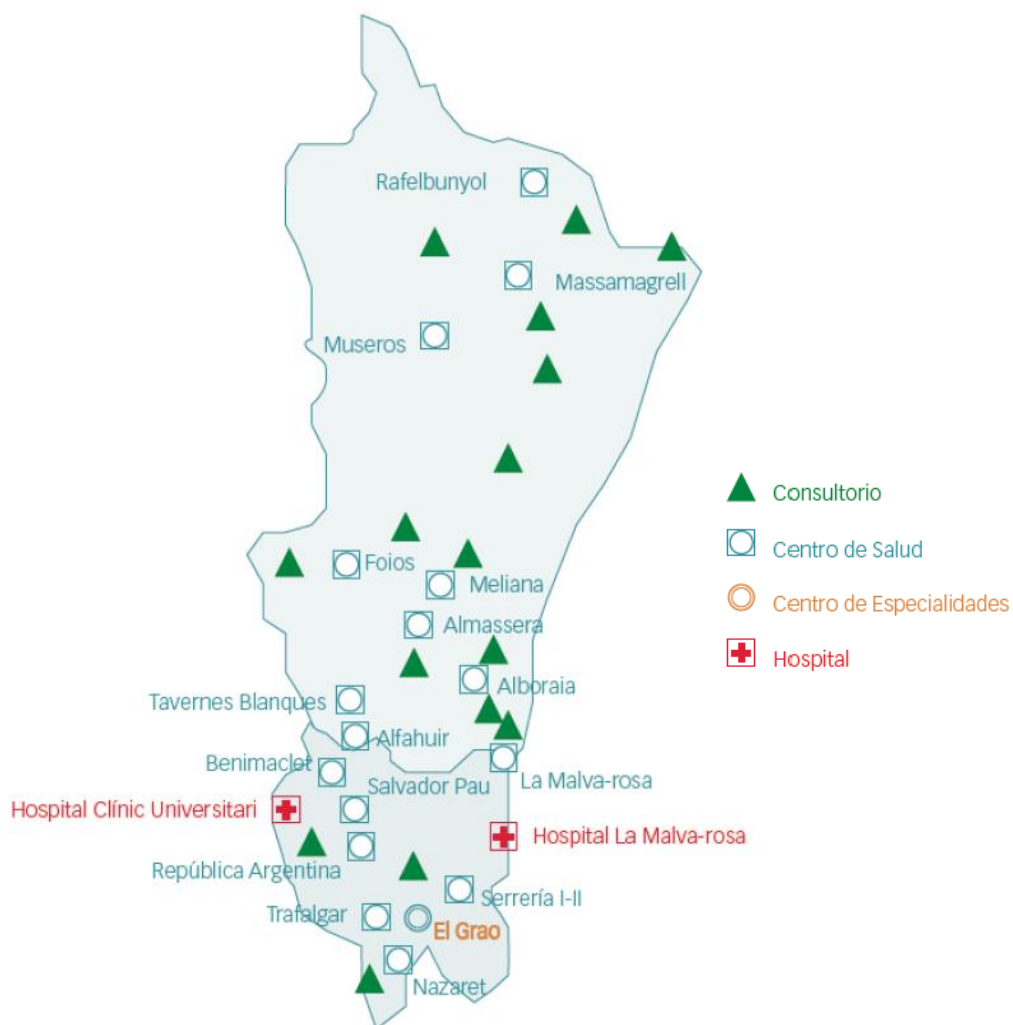


Ilustración 21. Mapa del departamento con los Centros sanitarios. Fuente: <http://clinicomalvarrosa.san.gva.es/memorias-departamento>

Para la elaboración de la tesis se han utilizado datos anonimizados procedentes de los sistemas de información poblacional de la Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública, incluyendo la historia clínica electrónica, mediante procedimientos de extracción de datos correspondientes al departamento Valencia Hospital Clínico-Malvarrosa, con hospital de referencia en la ciudad de Valencia, ilustración 22.



Ilustración 22. Organización territorial Sanitaria de la Comunitat Valenciana. Fuente Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública. www.san.gva.es.

3.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Según los últimos datos del Instituto nacional de estadística (INE) la población en la Comunidad Valenciana en enero de 2020 era de 5.057.353 personas, con una pirámide de población regresiva debido a la baja natalidad y la alta esperanza de vida. ilustración 23.

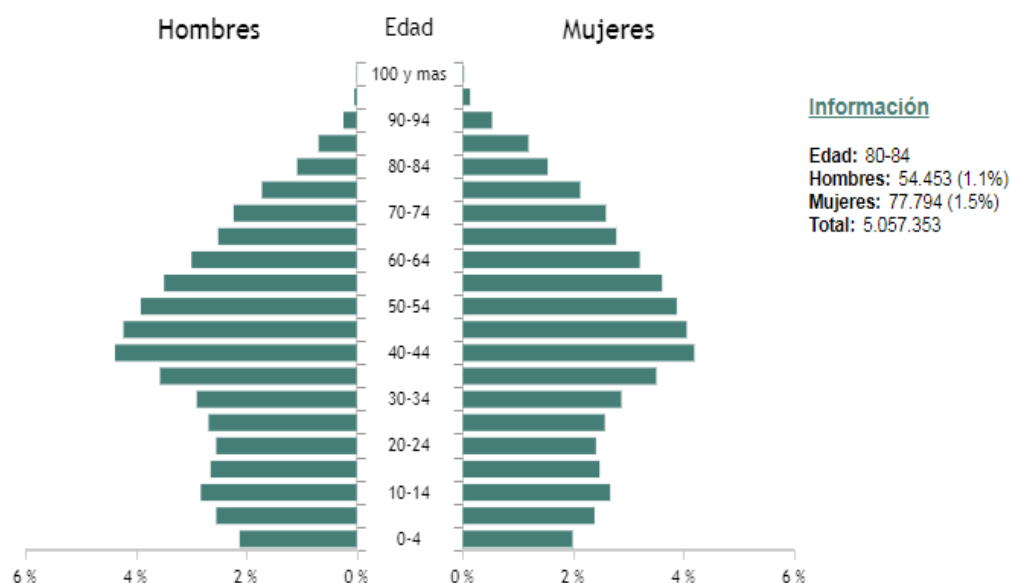


Ilustración 23. Pirámide de población Comunidad Valenciana, enero de 2020. Tomado de: INE.
<https://www.ine.es/covid/piramides.htm>

La población de estudio se calculó tomando los pacientes dados de alta en SIP y los diagnosticados de DM2, pertenecientes al departamento Valencia Hospital Clínico-Malvarrosa.

Utilizando el sistema de información poblacional (SIP) la población de estudio se ha estructurado mediante cortes transversales realizados en enero de cada año según las ilustraciones 24 y 25

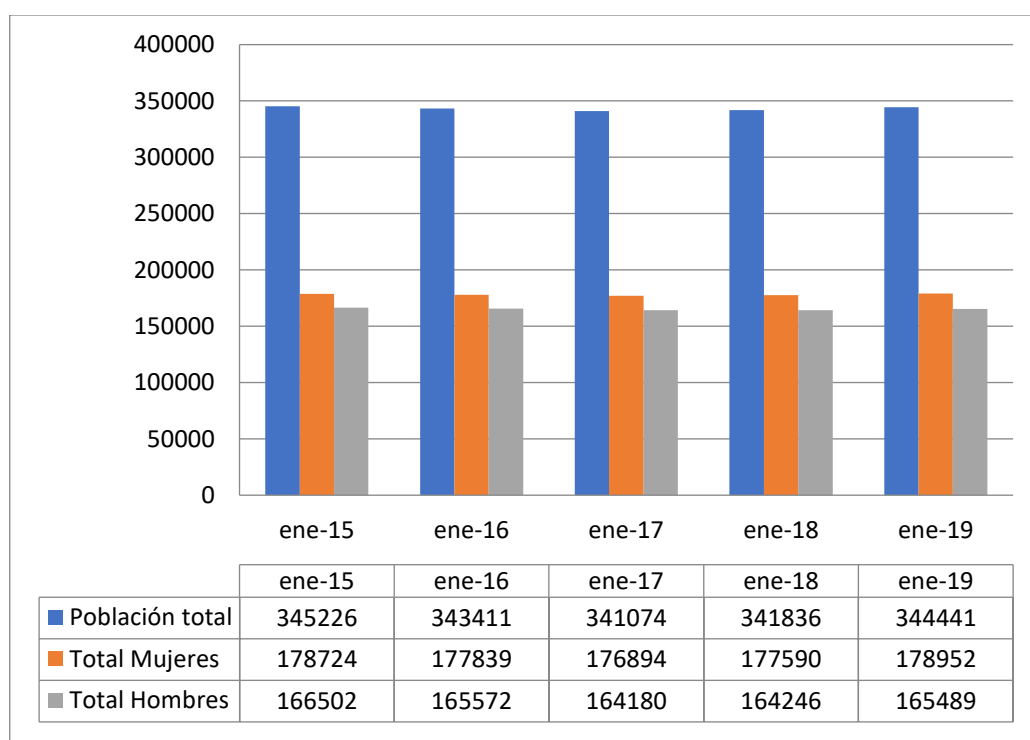


Ilustración 24. Población con número SIP por años. Elaboración propia. Fuente Sistema de información poblacional. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.

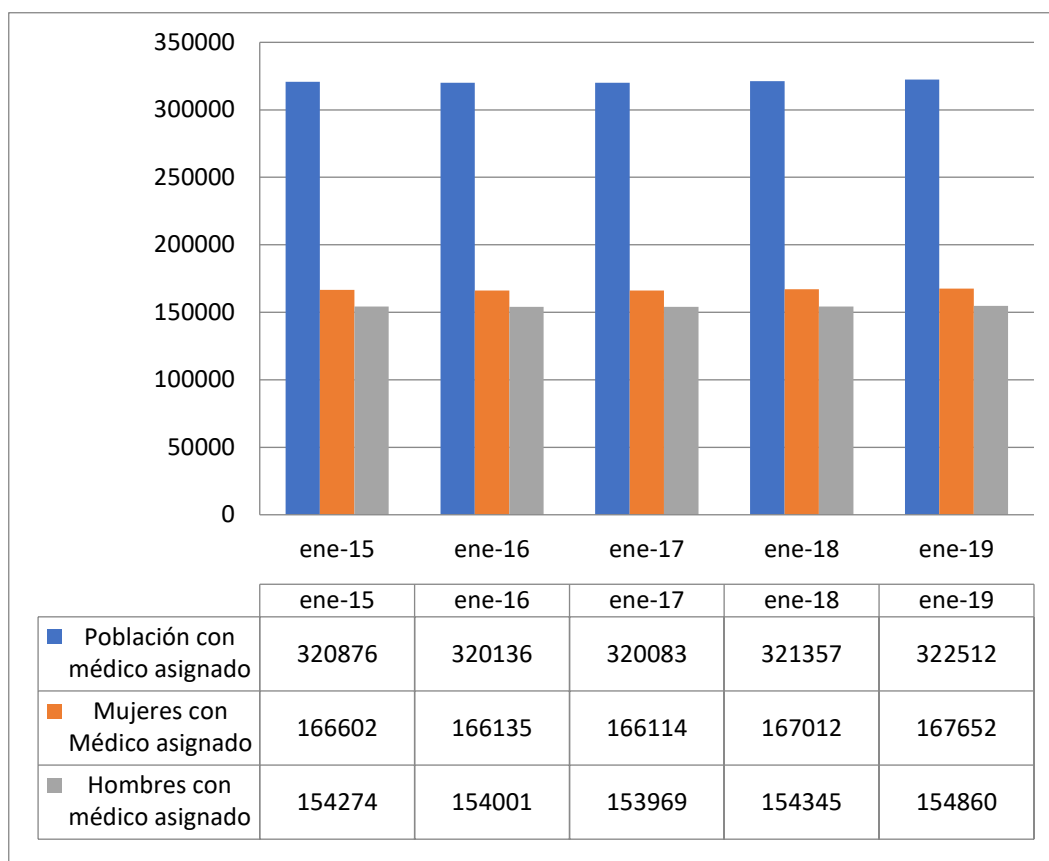


Ilustración 25. Población con número SIP y médico asignado. Elaboración propia. Fuente Sistema de información poblacional. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSION

Personas dadas de alta en el sistema de información población de la CV, con médico asignado, de ambos sexos, pertenecientes al departamento Valencia Clínico Malvarrosa dentro del periodo del estudio (2015-2019), que tengan codificado diagnóstico de DM2 bien en los sistemas de información de atención primaria (SIA) o de atención especializada (CMBD) con todos los códigos que empiezan por 250 y acaban en 0 y 2 (250.00, 250.02, 250.10, 250.12, 250.20, 250.22, 250.30, 250.32, 250.40, 250.42, 250.50, 250.52, 250.60, 250.62, 250.70, 250.72, 250.80, 250.82, 250.90, 250.92) de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 9-MC y/o los códigos E11-E14 de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10-ES.

3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No existen criterios de exclusión propiamente dichos, pero la base final ha sido depurada para evitar situaciones que condicionan baja en el SIP (duplicados, traslados a otras CC.AA., baja administrativa, etc.).

3.7 CRITERIOS DE CALIDAD SEGÚN DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Lo que nos recomiendan los documentos “Pautas para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2” de 2018 publicado por la Conselleria de Sanitat y la “Guía de diabetes tipo 2 para clínicos, recomendaciones de la redGDPS”, así como los algoritmos de la propia redGDPS y que tomaremos como criterios de calidad y adecuación en nuestro estudio son:

1. Las primeras medidas tras el diagnóstico de la DM2 son las medidas educativas e higiénico-dietéticas que se mantendrán incluso con la toma de medicamentos.
2. Si no llega a los objetivos de control y la situación del paciente lo permite, como norma general, introducir una biguanida (metformina) a los 3-6 meses o IDPP4 con ajuste de dosis.
3. Instauración de doble terapia, normalmente entorno a los 3 meses de la monoterapia reevaluando cada seis meses, cuando no se cumplen los objetivos con los estilos de vida y la metformina o desde el inicio cuando el paciente ya se diagnostica con $HbA_{1c} > 9\%$ o $\geq 300\text{mg/dl}$ y síntomas. Los fármacos a añadir a metformina pueden ser sulfonilureas, glinidas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (IDPP4), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2), análogos del péptido 1 similar a glucagón (ArGLP1) o insulina.

La combinación de fármacos se debe realizar en función de las condiciones clínicas del paciente, que no son excluyentes y se consideran según orden de redacción:

- Paciente con DM2 y ECV establecida, si las características del paciente lo permiten (visado y efectos adversos), metformina a la que se le añade iSGLT2 ó arGLP1,
- Pacientes con DM2 e Insuficiencia cardíaca, añadir a la metformina un iSGLT2
- Paciente con DM2 y ERC con TFG 30-59 el algoritmo de la redGDPS indica añadir a la metformina un iSGLT2 o un arGLP1, si bien la ficha técnica no recomienda en general su inicio en pacientes con TFG<60 por ser su efecto dependiente del FG y poder aumentar los efectos adversos, quedando por tanto la recomendación reducida a los arGLP1 que

han demostrado la reducción de eventos y gozan de financiación, cuando el $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ debiéndose en algunos casos adecuar la dosis al FG.

- Pacientes con DM2 y ERC con $FG < 30$ no pueden medicarse con metformina, por lo que la doble terapia consistirá en prescribir como primer principio activo, diferente a la metformina un iDPP4 (con posible ajuste de la dosis) ó arGLP1. La repaglinida y la pioglitazona, pueden añadirse como segunda terapia.
- A los pacientes menores de 75 años, sin infecciones urinarias de repetición, con $FG > 30$, DM2 e IC, se les debería añadir a la metformina un iSGLT2, especialmente cuando padecen otros componentes del síndrome metabólico (Obesidad, HTA) ó un IDPP4 según recomendación de la Conselleria en 2018 ó arGLP1 si el $IMC > 30$.
- En general, los pacientes con obesidad ($IMC > 30$) se benefician con la combinación de metformina junto con iSGLT2 ó arGLP1 si no lo contraindican otras condiciones particulares o efectos secundarios.

Por otra parte, también puede ser necesaria la prescripción del tratamiento según el grado de control metabólico del paciente:

- Pacientes con $HbA1c \leq 7\%$, en los que se decide añadir un segundo fármaco, se puede añadir iDPP4, iSGLT2, Pioglitazona y se puede prescribir una sulfonil urea, en pacientes de menor riesgo de hipoglucemias, basándose en el criterio de ser las mejores costo-efectivas, elegir glicazida o glimepirida.
- En los pacientes con $HbA1c 7-9\%$ utilizar los mismos criterios anteriores, pero pautando ya desde el diagnóstico, junto con las recomendaciones higiénico-dietéticas metformina.
- En los pacientes con $HbA1c > 9\%$ sin sintomatología, debe iniciar ya con doble terapia y evaluarse en un tiempo no superior a 3 meses para intensificar el tratamiento o añadir un tercer medicamento
- En los pacientes con $HbA1c > 9\%$ con sintomatología, se puede añadir directamente insulina a la metformina, tras conseguir el control metabólico se puede reducir la insulina y sustituir por tratamiento no insulínico.

La actitud terapéutica y el nivel de control exigido, siempre es en función de las características del paciente (edad, tiempo de evolución y comorbilidades).

4. Cuando no se consigue el control deseado con el doble tratamiento, se podrá añadir un tercer fármaco, evitando la asociación de sulfonilureas con repaglinida por el riesgo elevado de hipoglucemias, así como los iDPP4 con arGLP1 ya que comparten el mecanismo de acción y solo supondría una innecesaria elevación del coste.

5. En cualquier momento se puede recurrir a la adición de insulina basal sin eliminar el tratamiento previo que sea adecuado. No es aconsejable la insulinización junto con las sulfonilureas por el riesgo de hipoglucemias.

6. El tratamiento insulínico, responderá a las necesidades y evolución del paciente, mediante insulina basal más terapia no insulínica, insulina premezclada e insulina en estrategia basal plus o basal bolo.

3.8 FUENTES DE INFORMACION

Los Sistemas corporativos de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de los que se encontraban extraídos y anonimizados los datos correspondientes a las variables del estudio y contando con la aprobación de la comisión PROSIGA han sido:

- La HCE ambulatoria (ABUCASIS II) que engloba el Sistema de Información Ambulatoria (SIA) y el Gestor de la Prestación Farmacéutica (GAIA).
- El Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalarios (CMBD): ingresos hospitalarios.
- El Sistema de Información Poblacional (SIP)
- La base de datos de urgencias y consultas externas procedente de los sistemas de información hospitalarios (Orion Clinic).
- Sistema Clasificación Pacientes (SCP): código GRG
- Registros del laboratorio de análisis clínicos

Variables de los tratamientos farmacológicos descritos, código del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química ATC A10 (antidiabéticos):

- Tratamientos farmacológicos (Códigos ATC A10A y A10B)
- Fecha inicio y fin del tratamiento
- Principio activo y presentación

- Posología del tratamiento
- Recetas prescritas y dispensadas

Variables sociodemográficas:

- Fecha de alta en SIP
- Fecha de baja en SIP y motivo de baja (incluye defunción)
- Causa de la muerte y fecha
- Edad (Fecha de nacimiento)
- Género
- CCAA y país de procedencia
- Modalidad de acreditación
- Situación de empadronamiento
- Régimen de aportación de farmacia
- Financiación y cobertura

Variables relacionadas con los diagnósticos:

- Fecha inicio y fin del diagnóstico de DM2 o de inicio del tratamiento antidiabético
- Código y descripción del diagnóstico (CIE 9 y CIE 10)
- Enfermedades concomitantes

Variables clínicas:

Indicando el código y descripción de la prestación, la fecha de registro, el resultado y la unidad de medida de las siguientes pruebas:

- Altura y peso o IMC y sus cambios en cm y/o Kg
- HbA1c
- Creatinina/FG y enfermedad renal crónica (585, 403 CIE 9 y N 18 CIE10)

- Eventos Macrovasculares:
 - ✓ Enfermedades de las arterias coronarias (440, 414.00 414.01 CIE 9, 170.9 CIE10)
 - ✓ Infarto agudo de miocardio (410-412 CIE-9, I21, I25.8, I25.2 CIE-10)
 - ✓ IC (402.X1, 404.X1, 404.X3, 428, 398.91 CIE-9, 150 CIE-10)
 - ✓ Angina inestable (413 CIE-9, I20.0 CIE-10)

3.9 ASPECTOS ÉTICOS Y OBTENCION DE DATOS

El estudio respeta las normas de Helsinki y sus últimas enmiendas (40), se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo de pautas para las buenas prácticas de farmacoepidemiología (41)

Dada la fecha de inicio del trabajo se solicitó a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) la clasificación del estudio, si bien en el transcurso del mismo ya dejó de ser preceptivo.

El diseño de este estudio, al ser retrospectivo no intervencionista, no conlleva riesgo para los pacientes. Los posibles beneficios serán futuros, por la modificación de la práctica clínica.

Se solicitó al CEIM la exención de información al paciente y firma del consentimiento informado, fundamentalmente atendiendo a que el diseño del estudio no supone ningún riesgo para los pacientes, es la única forma de poder hacer el estudio por el tamaño del mismo, se trata de un estudio observacional retrospectivo, en todo momento se trata la información de forma anonimizada y, además, la relevancia del estudio desde el punto de vista clínico como gestor, lo justifica. Solicitud que fue aprobada, así como su posterior ampliación al año 2019, Anexo.

La confidencialidad de los datos de cada paciente se ha respetado en todo momento. La información ha sido considerada confidencial y se ha almacenado y tratado según lo previsto en el reglamento (UE) 2016/679 del parlamento europeo y del Consejo, del 27 de abril de 2016, relativo a datos personales y a la libre circulación de estos datos, según la ley Orgánica 3/2018 de diciembre.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, no podrá influir en la prescripción realizada.

La solicitud de datos se ha realizado conforme al procedimiento reglado en la RESOLUCIÓN de 6 de febrero de 2012, de la Secretaría Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud, por la que se modifica la Resolución de 15 de octubre de 2009, del secretario autonómico de Sanidad,

por la que se establece el procedimiento de solicitud, tratamiento y cesión de datos de carácter sanitario del sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salud de Abucasis (SIA - GAIA) a través de la Comisión PROSIGA.

Los datos se extrajeron de forma anonimizada, de modo que es posible construir una base de datos de base individual que integre todos los datos referentes a cada paciente. Para salvaguardar la información personal, a cada uno de los participantes se le asignó una clave única que permitió la combinación de la información procedente de las diferentes fuentes.

El equipo investigador no tendrá acceso en ningún momento a la información personal de la paciente contenida en la historia clínica electrónica (ABUCASIS II en atención primaria u ORION CLINIC en atención especializada) ni a ningún otro dato que permita su identificación. En todo momento se cumple lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, y las normativas autonómicas específicas. Finalizado el estudio y las publicaciones los datos serán destruidos según plazos legales

3.10 TAMAÑO MUESTRAL

Para el diseño del estudio con RWD no se requiere ya que se han incluido todos los sujetos que cumplían los criterios de selección.

3.11 TRATAMIENTO DE LOS DATOS

Se ha realizado un análisis descriptivo de la población y de los tratamientos correspondientes a los años 2015 a 2019, utilizando estadísticos de tendencia central (media, mediana, moda), de dispersión (máximos, mínimos, desviación standard), se han elaborado tablas recogiendo las frecuencias, y gráficos de columnas, de barras, de sectores, histogramas de frecuencia, curvas de supervivencia y de cajas y bigotes.

Para determinar los test estadísticos empleados se comprobó la normalidad de la distribución de las muestras mediante el test de Shapiro-Wilk.

Se empleó estadística bivalente (T-student para variables cuantitativas y Chi cuadrado para variables cualitativas) y cuando no cumplían los requisitos, se utilizó los test no paramétricos de Mann-Whitney para dos variables cuantitativas o el de Kruskal-Wallis para tres categorías.

Se han realizado regresiones o correlaciones lineales comprobando la relación entre variables.

Se han utilizado, en función del tratamiento que se quería realizar, el paquete estadístico SPSS PC.4, y los complementos R-Comander para R y real statistics para Excel.

4.RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

La muestra corresponde a la totalidad de pacientes diabéticos del departamento, registrados en los sistemas de información de la Conselleria de Sanidad, según el diagnóstico en enero de 2015, enero de 2016, enero de 2017, enero de 2018 y enero de 2019. Por tanto, nuestro interés no se ha centrado en el seguimiento de una cohorte de pacientes si no en el estudio de la situación de los pacientes y sus tratamientos en los periodos establecidos, si bien existe una gran coincidencia entre los distintos cortes, ya que solo se ve modificada la población por los nuevos diagnosticados y por los que dejan de estar adscritos al departamento del estudio, principalmente por cambio de domicilio o por fallecimiento.

La población total utilizada corresponde a la que posee número SIP, según aseguramiento de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública en el departamento a lo largo de estos años, siendo esta población de la que se extraen los pacientes diabéticos.

El estudio se ha centrado en los Diabéticos tipo II, por ser mayoritaria entre las diabetes, según todos los estudios epidemiológicos.

En la ilustración 26 se representa la relación porcentual entre hombres y mujeres en el momento de iniciar el estudio (1 de enero de 2015), en ella se observa que la DM2 es ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres.



Ilustración 26. Distribución por género de los diabéticos/as al inicio del estudio en 2015

La frecuencia de esta enfermedad, diagnosticada en el departamento, se eleva con la edad, llegando, a pesar de la mortalidad, con un número alto de casos hasta edades muy avanzadas con mayor presentación en mujeres que en hombres tabla 10. Atendiendo a los diagnósticos de la historia clínica electrónica, en el intervalo de edad de 90 a 100 años, se encuentra una prevalencia del 20% en hombres y del 26% en mujeres, aunque en estas edades el total de casos sea inferior en hombres que en mujeres (190:518) tabla 10. En el departamento 5 al principio del estudio, en el año 2015, se invierte el sentido de la proporción de DM por sexos respecto a la población general.

Tabla 10. Distribución de DM2 por género en población de 85 a 100 años en 2015

Edad	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	Total
Hombres	160	138	114	101	78	52	45	31	23	18	13	3	2	1	1	1	781
Mujeres	244	203	219	168	154	136	99	67	79	41	35	24	13	14	7	3	1506

Los pacientes diagnosticados de DM2 en el departamento, al inicio del estudio, en enero de 2015 se representan en la ilustración 27 en ella se observa como la curva de casos en mujeres se encuentra desplazada hacia la derecha respecto a los hombres, aunque en ambos sexos la mayor frecuencia se encuentra por encima de los 60 años siendo casi inexistente en la infancia.

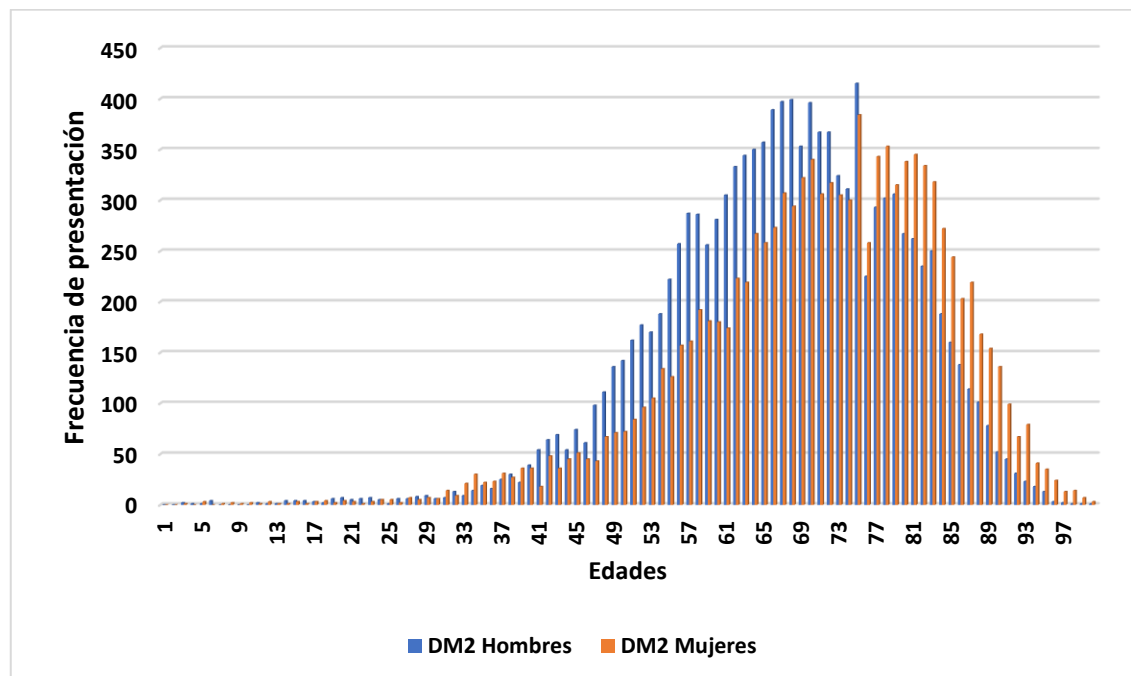


Ilustración 27. Distribución de DM2 por género y edad en la población general año 2015.

Durante los años 2016 a 2019 se mantiene una estructura y desplazamiento etario por sexos semejante a 2015, encontrándose en todos los años que la curva de mujeres está más a la derecha que los hombres como se observa en la ilustración 28.

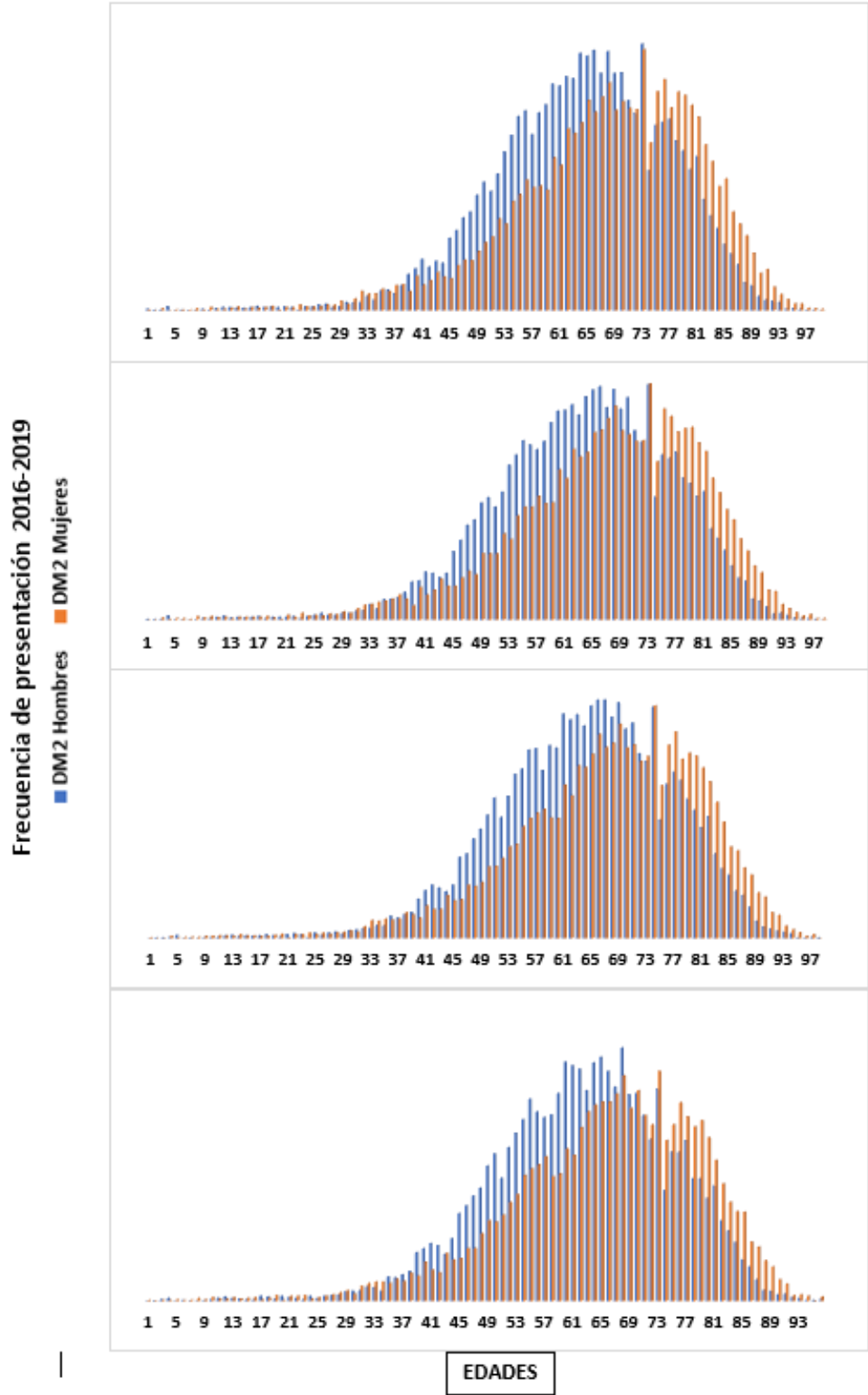


Ilustración 28. Distribución de DM2 por género y edad, años 2016 a 2019.

El número y porcentaje sobre el total de diabéticos en enero de 2015 se observa en la ilustración 29. En ella se representa la población asignada en el año 2015 al departamento del estudio que son 320876 personas con médico asignado y en relación con ella la población con diagnóstico de DM2 29371 y la población con otras diabetes, como DMI, con diagnóstico de diabetes indefinido (250 en CIE9) u otras 2876 personas. Parte de estos últimos pueden ser DM2, pero en el momento del corte (1 de enero de 2015) no se ha concretado en la historia clínica.

En la misma gráfica se presenta el porcentaje de DM2 sobre el total de diabéticos diagnosticados superando este el 90% de los casos.

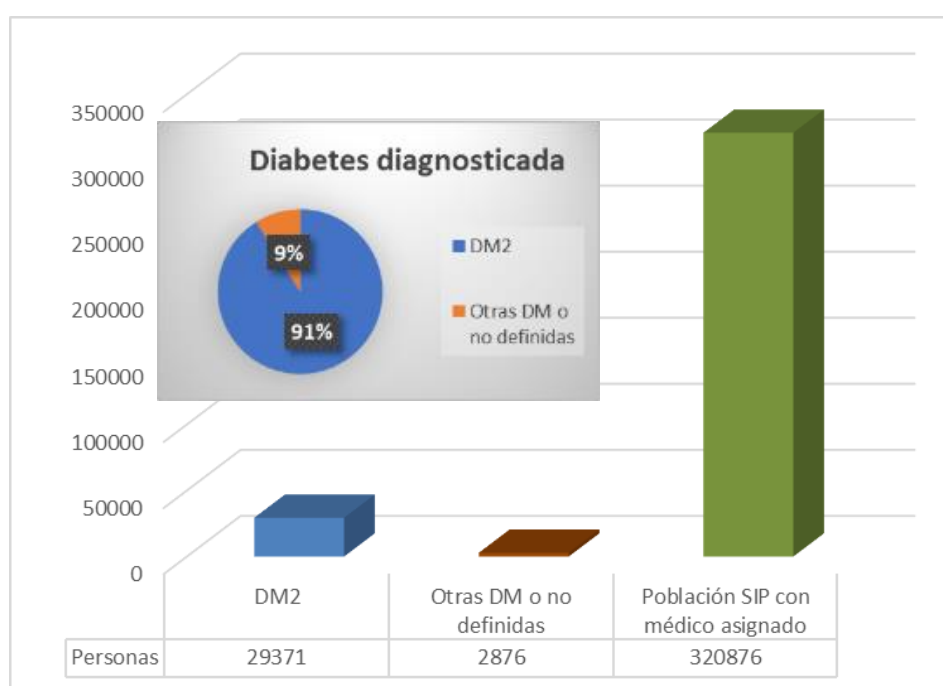


Ilustración 29. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2015. Elaboración propia.
Fuente SIP Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Siguiendo con la descripción de la población, se representa en la Ilustración 30 la población con SIP adscritos al departamento y los diagnósticos de DM en enero del 2016. Se observa un descenso poblacional de 740 personas con médico asignado, existiendo en ese momento una población adscrita de 320136 personas. Sobre el total de DM conocidas, las diagnosticadas como DM2 representan el 92% y el resto el 8%.

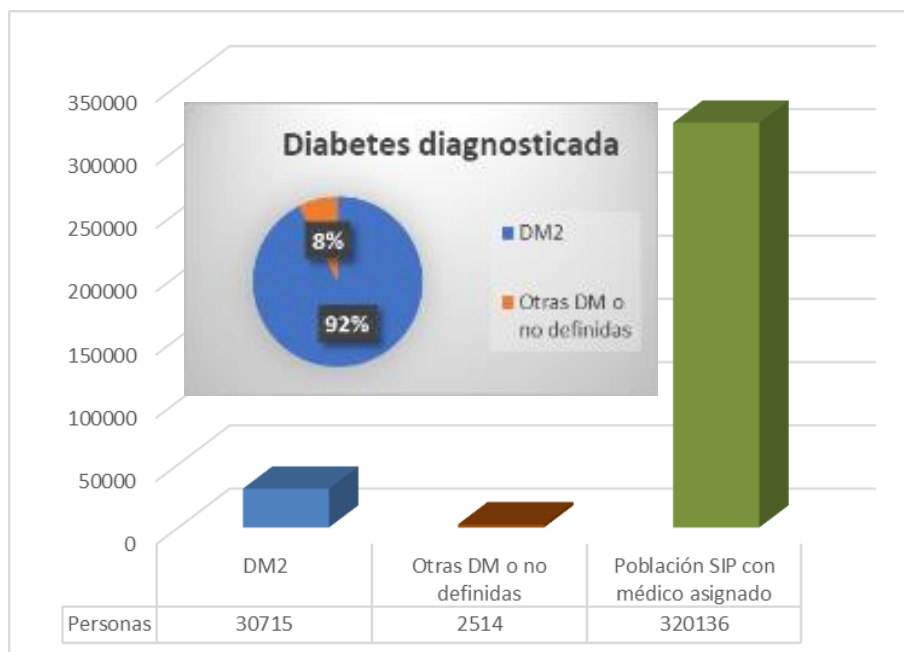


Ilustración 30. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2016. Elaboración propia.
Fuente SIP Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Los datos de población que se observan en la ilustración 31 corresponden a la población con SIP adscritos al departamento y los diagnósticos de DM en enero del 2017. Nuevamente se produce un descenso de la población del departamento de 53 personas respecto al año anterior, existiendo en ese momento una población con médico adscrito de 320083 personas. El porcentaje de DM no definida o no DM2 se reduce hasta el 6% sobre los pacientes con DM conocida, mientras que la proporción de personas diagnosticadas de DM2 asciende al 94%.

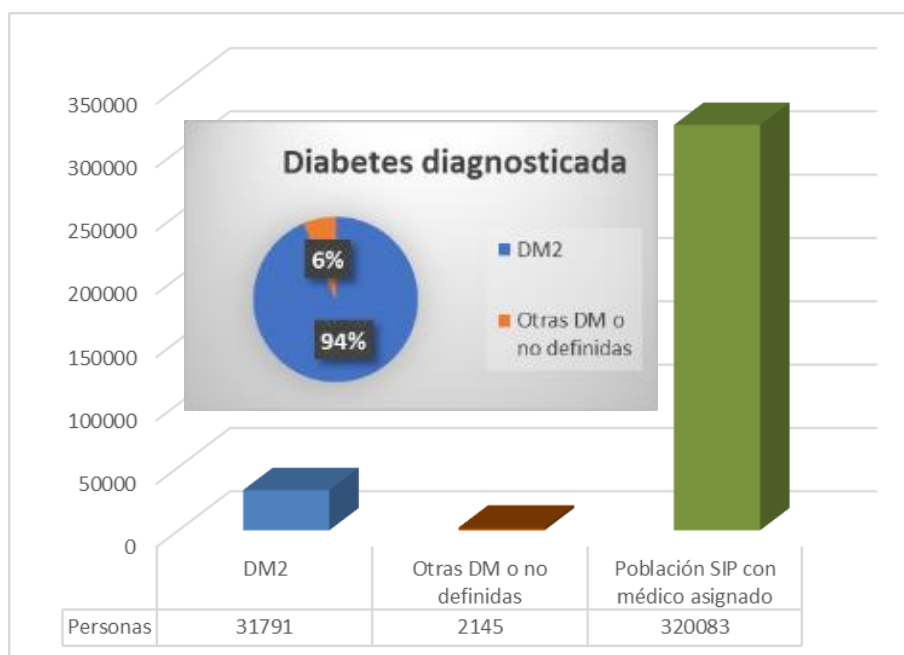


Ilustración 31. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2017. Elaboración propia.
Fuente SIP Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública

Del año 2017 al año 2018 se produce un incremento de la población adscrita de 1274 personas, alcanzándose las 321357 personas. Los diagnósticos de DM2 siguen ascendiendo en el año 2018 hasta los 32072 lo que representa un 9,98% sobre la población con médico asignado, volviendo a disminuir los porcentajes de diagnósticos distintos de DM2 y aumentando las propiamente DM2 hasta el 95% de las diabetes conocidas. Ilustración 32.

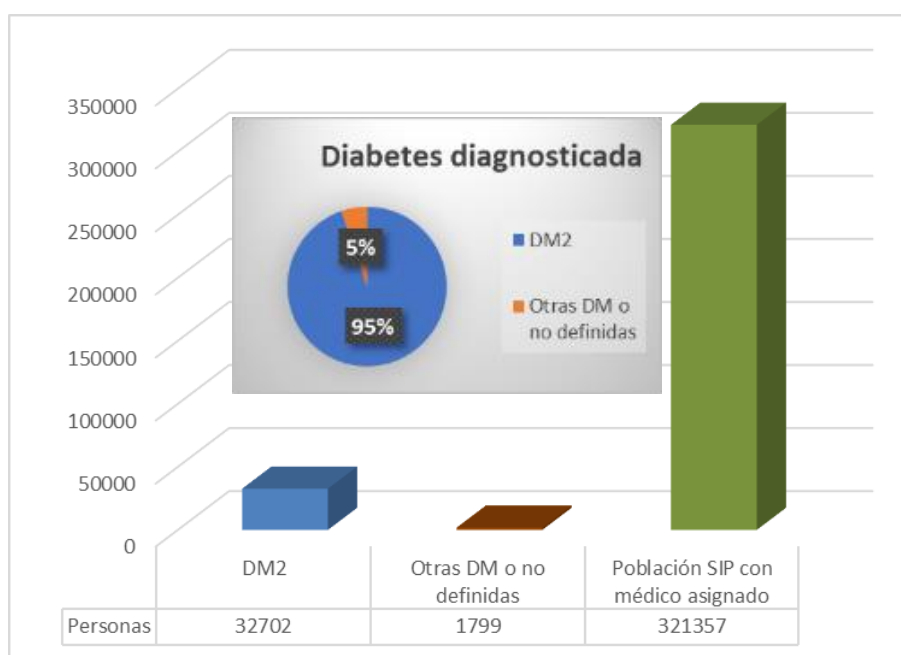


Ilustración 32. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2018. Elaboración propia.
Fuente SIP Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

En 2019 encontramos que la población con médico asignado ha llegado a 322512 habitantes con un incremento de 1155 personas. De las diabetes conocidas se encuentran filiadas como DM2 el 96% y solo permanecen como indefinidas o DMI un 4% de los diabéticos, ilustración 33.

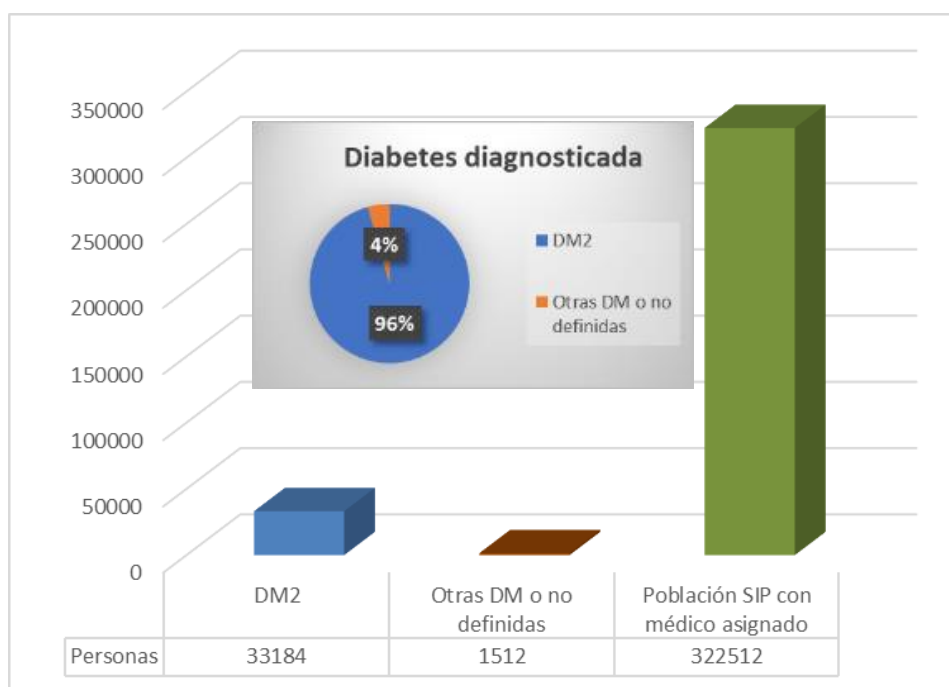


Ilustración 33. Relación entre DM2, DM no especificada y población general, año 2019. Elaboración propia.
Fuente SIP Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

El número de casos diagnosticados en la historia clínica electrónica como DM2 ha ido aumentando constantemente entre los años 2015 y 2019, a lo que probablemente contribuye la adecuación de estos, ya que de forma paralela disminuyen los diagnósticos diferentes de DM2, ilustración 34.

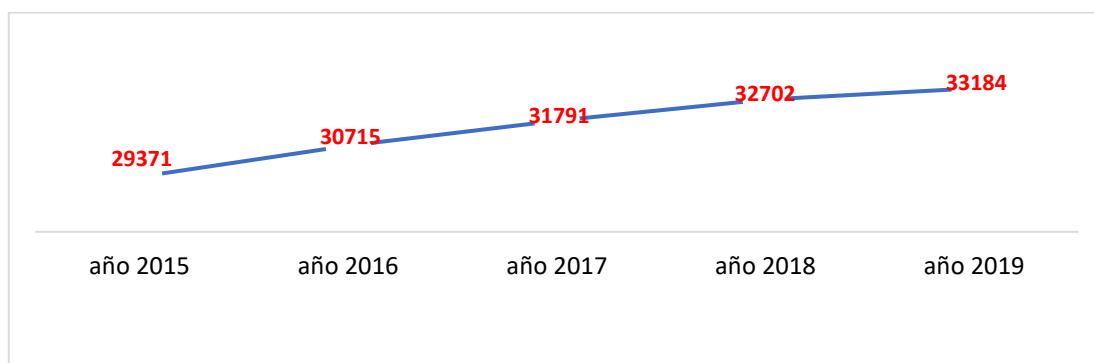


Ilustración 34. Evolución del número de diagnosticados de DM2 entre 2015 y 2019. Elaboración propia

Este aumento de los casos diagnosticados de DM2 conlleva también un constante aumento de la prevalencia de DM2 conocida, como se observa en la ilustración 35, a pesar de las variaciones, primero por decrecimiento y luego por crecimiento que se ha producido en la población adscrita con médico asignado en el departamento Valencia Hospital Clínico Malvarrosa

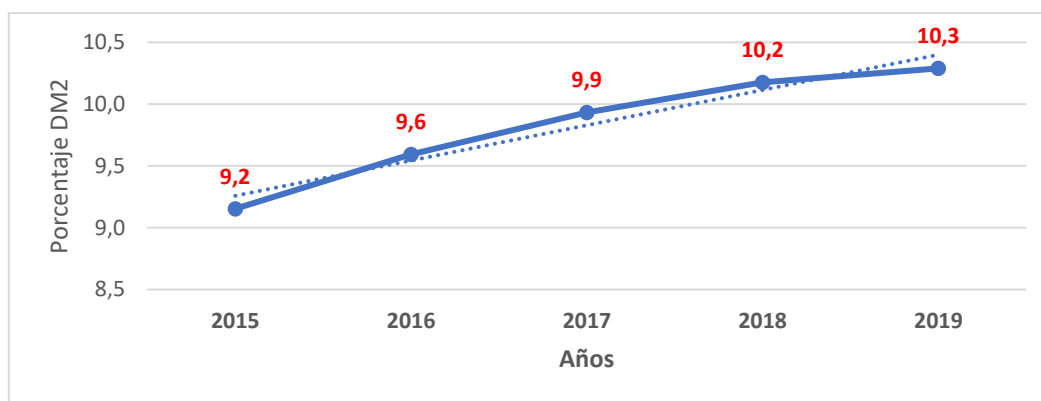


Ilustración 35. Evolución de la prevalencia conocida de DM2 en los años 2015 a 2019

En la ilustración 36 se muestra la mortalidad por 1000 personas con diagnóstico de DM2 según datos de los sistemas de información de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública y la Mortalidad General de España.

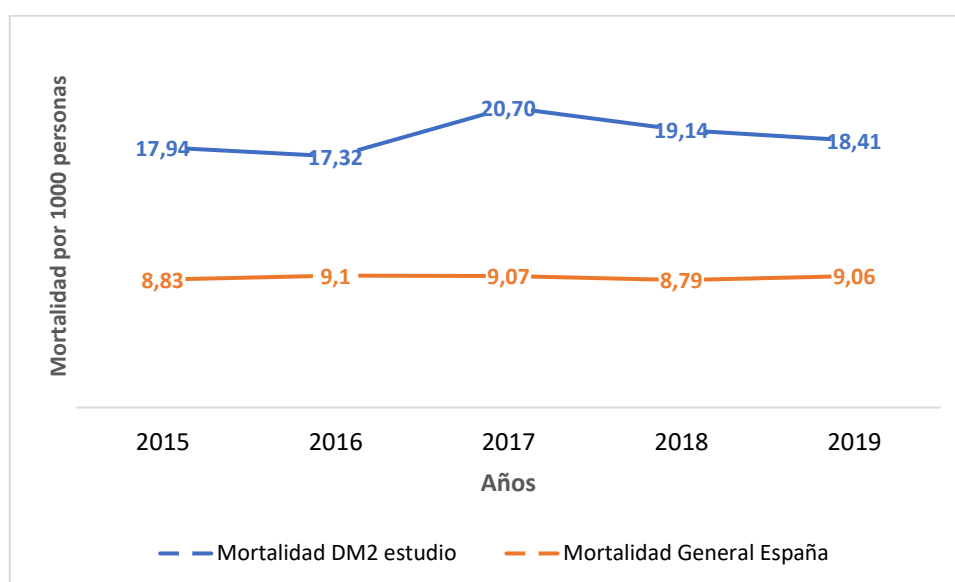


Ilustración 36. Mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 entre los años 2015 a 2019 y mortalidad general en España

4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE INICIO EN LOS AÑOS 2015 a 2019

Los tratamientos que se les prescribe por primera vez a los pacientes con DM2 puede realizarse en diferentes combinaciones de presentación como se muestra a continuación en la tabla 11.

Tabla 11. Presentaciones y vías de administración de fármacos antidiabéticos en el periodo 2015 a 2019

Una Presentación	Dos Presentaciones	Tres Presentaciones
Oral	Oral e inyectable	Oral, oral e inyectable
Inyectable	Inyectable e inyectable	Oral, oral y oral
-	Oral y oral	Inyectable, oral e inyectable

En 2015 puede observarse que la frecuencia de inicio de prescripción de tratamientos para la DM2 con una sola presentación es del 93% pudiendo ser oral o inyectable, disminuyendo ligeramente el porcentaje en los años siguientes desde el 93% hasta el 89% ilustración 37, por el aumento del tratamiento mediante dos presentaciones juntas que aumentan del 6% al 10%

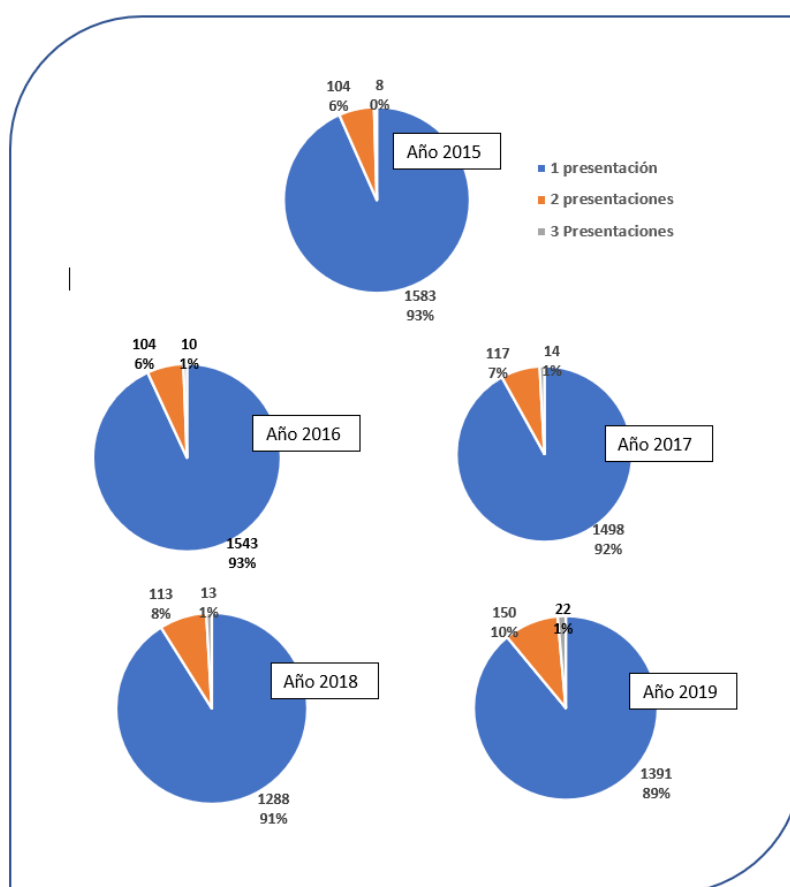


Ilustración 37. Distribución de las presentaciones con las que inician tratamiento los diabéticos tipo II entre 2016 y 2019

En la ilustración 38, se presenta el cambio de frecuencia de utilización de los tratamientos en forma de biterapia y monoterapia

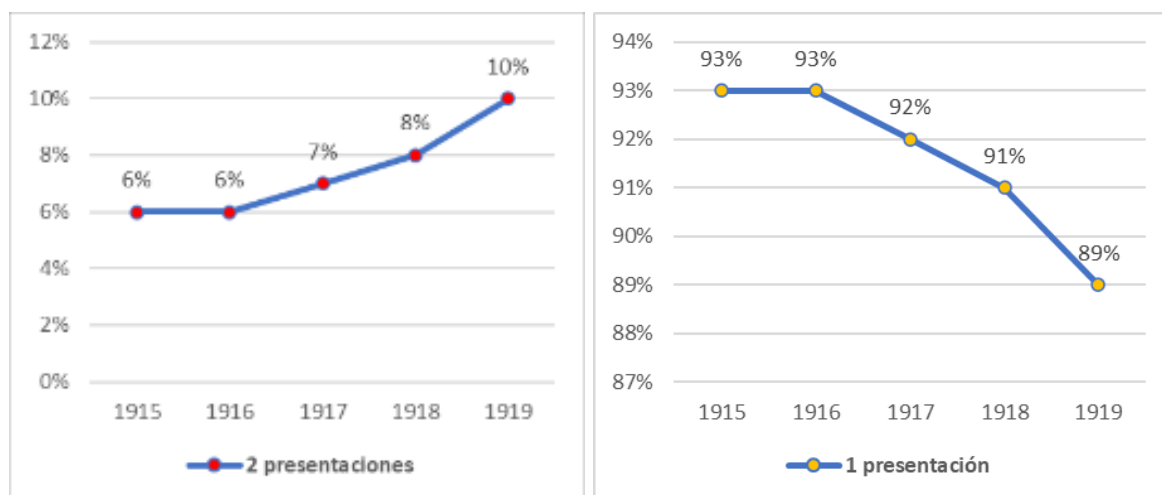


Ilustración 38. Evolución de la presentación farmacológica para el tratamiento inicial de la DM2

Dependiendo de los criterios del facultativo y de las características del paciente (edad, estado cognitivo, niveles de HbA1c, otras enfermedades, etc.) inician el tratamiento con unos fármacos u otros atendiendo a la necesidad de un tratamiento individualizado. En la ilustración 39, se observa cómo se inicia mayoritariamente con antidiabéticos no insulínicos

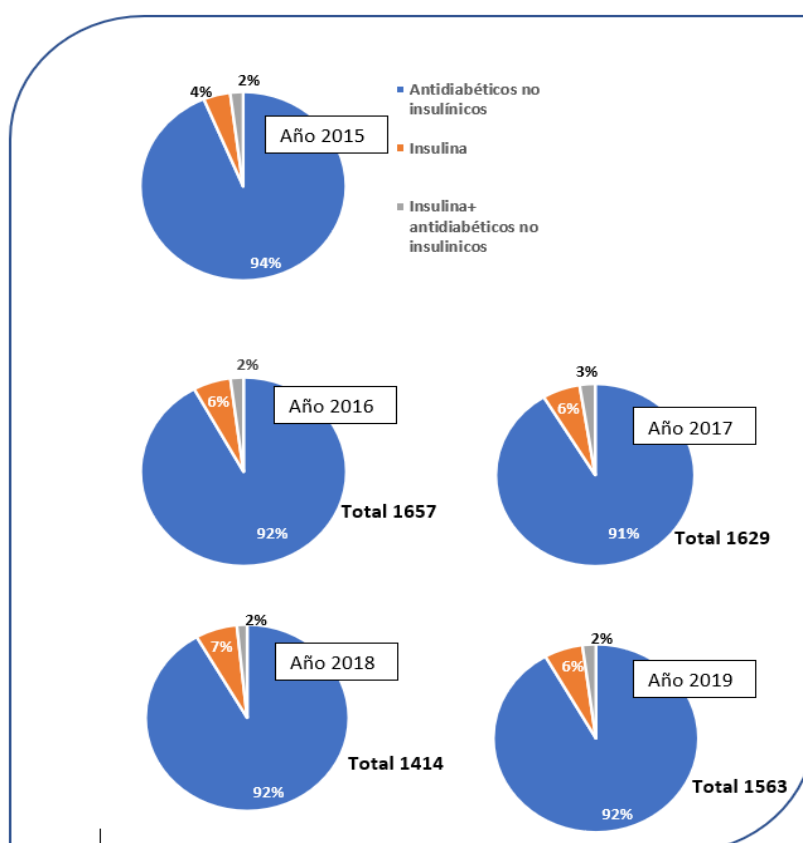


Ilustración 39. Distribución de inicio de tratamiento farmacológico entre medicamentos insulínicos y no insulínicos entre el año 2015 y 2019.

4.3 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE INICIO EN LOS AÑOS 2015 a 2019

El antidiabético más utilizado durante los años del periodo de 2015 a 2019 para iniciar los tratamientos en la DM2 fue la metformina, sola o junto con otras moléculas como se observa en la ilustración 40, donde se ve que en términos absolutos el año en que más tratamientos de la DM2 se iniciaron con metformina fue el año 2017.

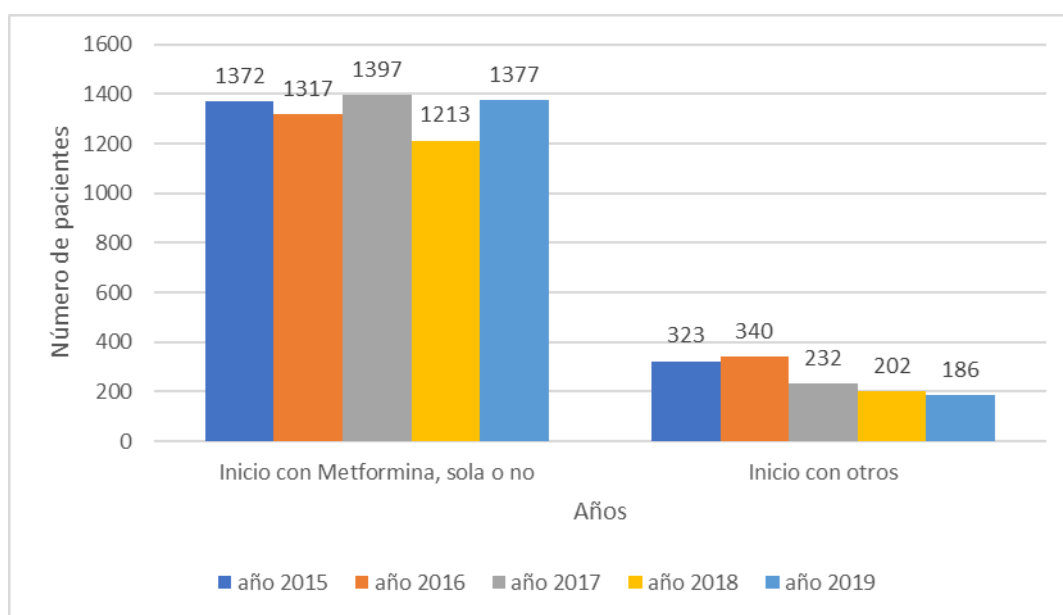


Ilustración 40. Inicio de los tratamientos de la DM2 con metformina y sin ella entre 2015 y 2019

Porcentualmente la tendencia de los médicos a la hora de prescribir metformina, sola o con otro principio activo, como tratamiento de inicio para la DM2 en estos años ha ido progresivamente en aumento, llegando en 2019 a tratar de esta forma al 88,1% de los pacientes, lo que representa un 7,2% más que en 2015 y por tanto en 2019 solamente el 11,9% inician su tratamiento sin metformina, ilustración 41.

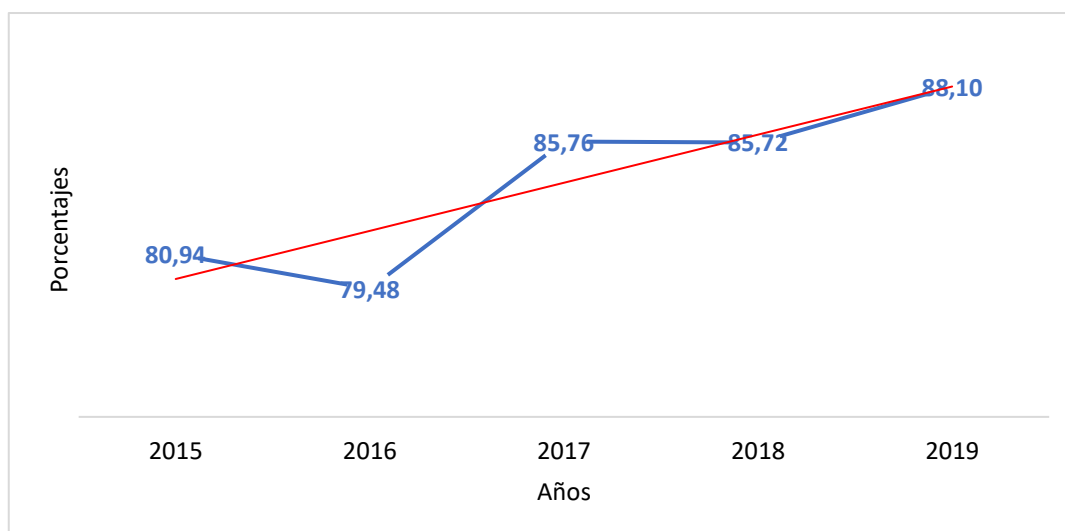


Ilustración 41. Porcentaje de inicio del tratamiento farmacológico de la DM2 con metformina durante los años 2015 a 2019

La metformina se encuentra comercializada sola y en combinación con otras moléculas, siendo prescrito por los facultativos para iniciar los tratamientos, de las diferentes formas posibles, sola sin añadir ningún otro medicamento antidiabético, metformina junto con otro principio activo en la misma forma farmacéutica o metformina sola a la que se añade otros tratamientos en la misma fecha. Se representa en la ilustración 42 los porcentajes de cada una de estas posibilidades desde 2015 hasta 2019.

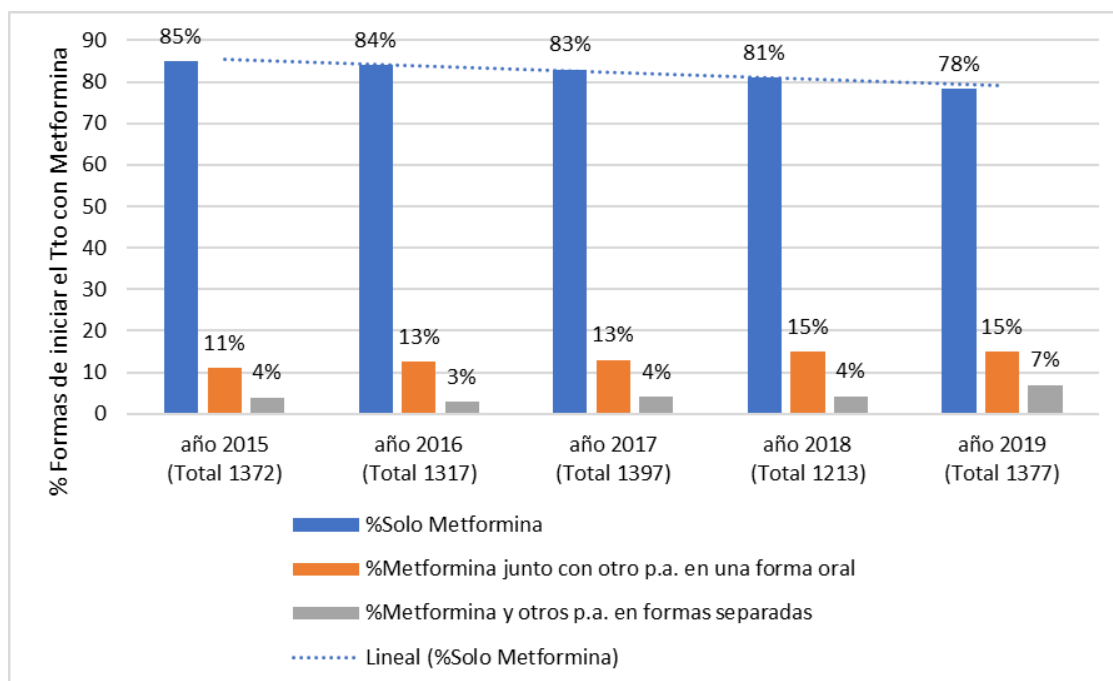


Ilustración 42. Porcentajes de prescripción en tratamientos de inicio de metformina sola y con otros principios activos de 2015 a 2019

Aunque porcentualmente la prescripción de metformina como inicio del tratamiento ha aumentado en el periodo estudiado, según hemos visto en la gráfica 41, la prescripción de

metformina sola, como inicio del tratamiento, disminuye porcentualmente entre los años 2015 y 2019 con aumento de la prescripción combinada con otro antidiabético, en la misma forma farmacéutica o en presentaciones diferentes Ilustraciones 42 y 43

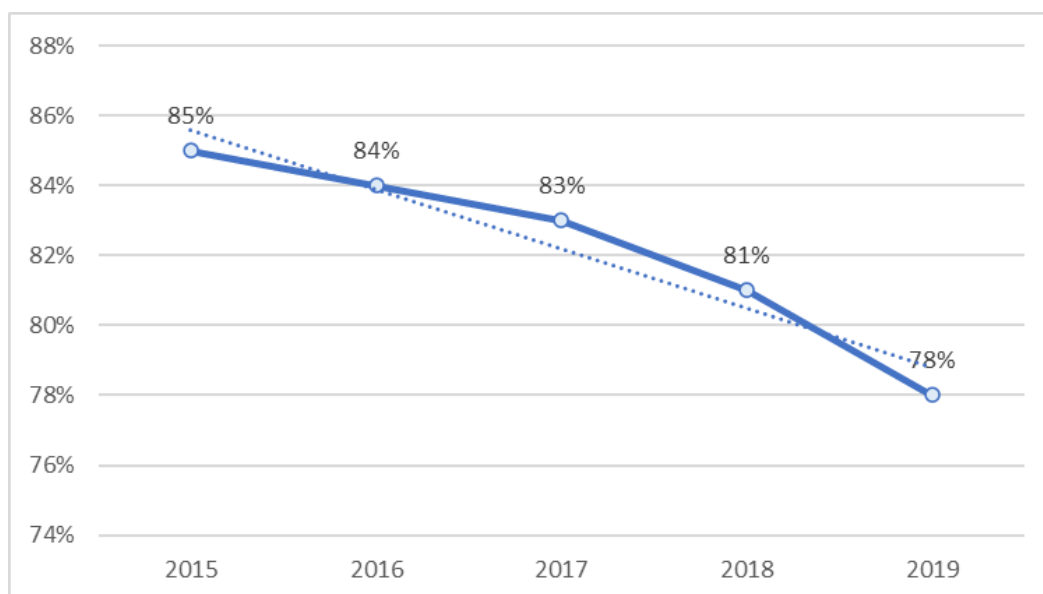


Ilustración 43. Porcentaje de pacientes con DM2 que inician su tratamiento con metformina sola en el periodo 2015 a 2019.

Con metformina sola en monoterapia iniciaron su tratamiento farmacológico entre el 66,8% y el 71% de los pacientes con DM2 entre 2015 y 2019 y entorno al 30% lo hacen con metformina junto con otros principios activos o directamente con otras moléculas, ilustración 44.

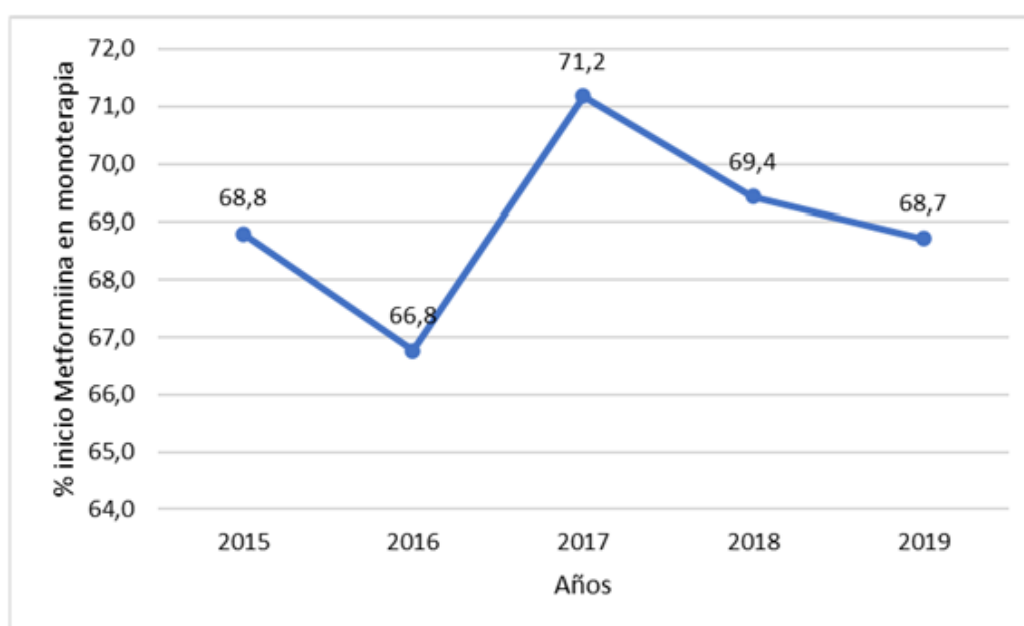


Ilustración 44. Metformina como inicio del tratamiento de la DM2 en monoterapia.

En la ilustración 45 se presentan los grupos de principios activos no insulínicos con los que se combinó la metformina, bien unidas en una sola presentación oral o en dos presentaciones.

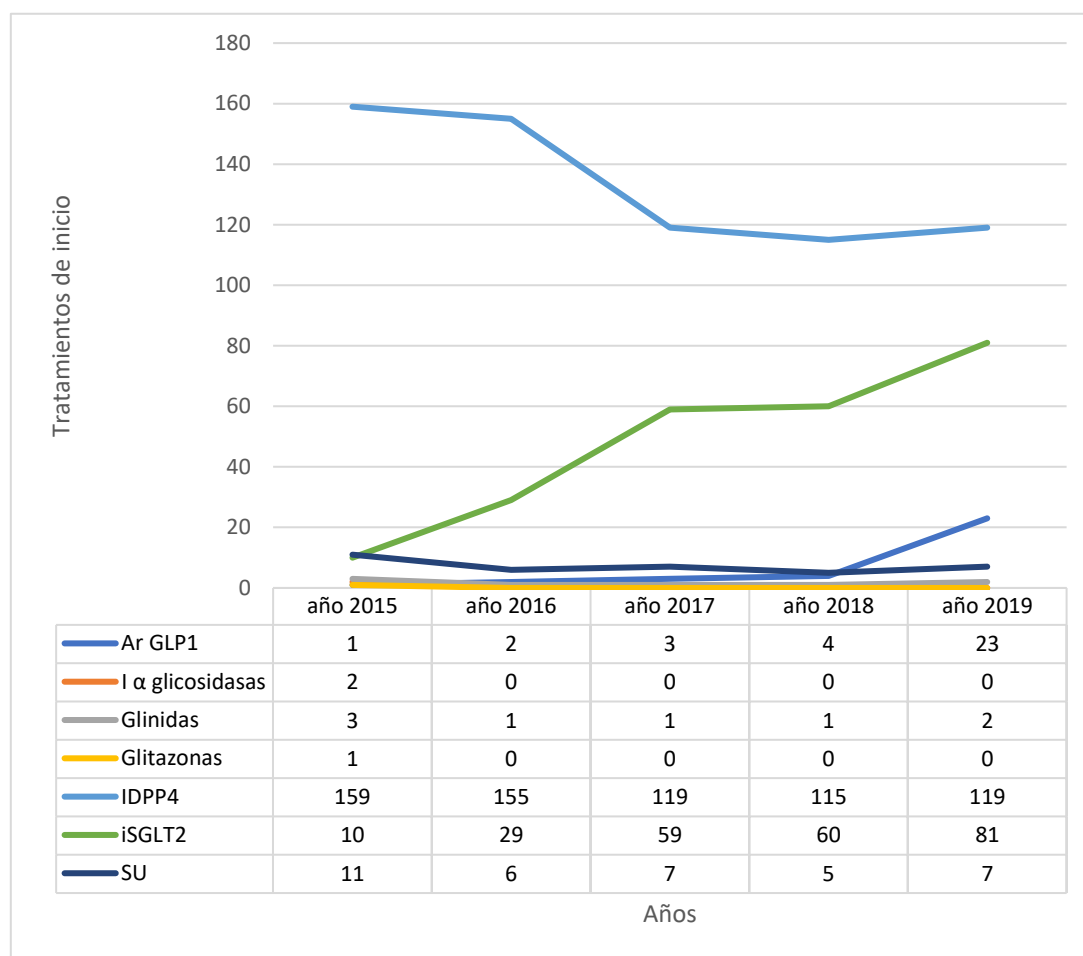


Ilustración 45. Grupos de Antidiabéticos no insulínicos en combinación con metformina.

En la tabla 12 se recogen los antidiabéticos como principios activos no insulínicos que se prescriben como inicio del tratamiento durante los años del estudio combinados con metformina en una sola presentación o en dos formas farmacéuticas o presentaciones.

Tabla 12. Antidiabéticos no insulínicos prescritos en monoterapia concurrente o en asociación.

P.A.	Año 2015	Año 2016	Año 2017	Año 2018	Año 2019
Metformina - Lixisenatida	1	0	0	0	0
Metformina - Liraglutida	0	2	1	2	2
Metformina - Dulaglutida	0	0	2	2	13
Metformina - Semaglutida	0	0	0	0	8
Metformina - Acarbosa	2	0	0	0	0
Metformina - Repaglinida	3	1	1	1	2
Metformina - Pioglitazona	1	0	0	0	0
Metformina - Sitagliptina	83	90	67	61	65
Metformina - Vildagliptina	64	40	34	35	46
Metformina - Linagliptina	12	13	13	14	5
Metformina - Alogliptina	0	12	5	4	3
Metformina - Saxagliptina	0	0	0	1	0
Metformina - Canagliflozina	4	14	10	6	8
Metformina - Dapagliflozina	5	12	20	24	30
Metformina - Empagliflozina	1	3	29	30	43
Metformina - Glibenclamida	1	1	1	2	0
Metformina - Glicacida	4	1	5	0	2
Metformina - Glimepiride	5	4	1	3	5
Metformina - Glipizida	1	0	0	0	0

Si representamos en una gráfica el número de tratamientos que se instauran al inicio del tratamiento farmacológico, durante el periodo 2015-2019 con dos principios activos separados, es decir que se prescriben dos o más principios activos no asociados en la misma forma galénica (por ejemplo, un comprimido de metformina y otro comprimido de vildagliptina) siendo uno de ellos la metformina, se obtiene la ilustración 46.

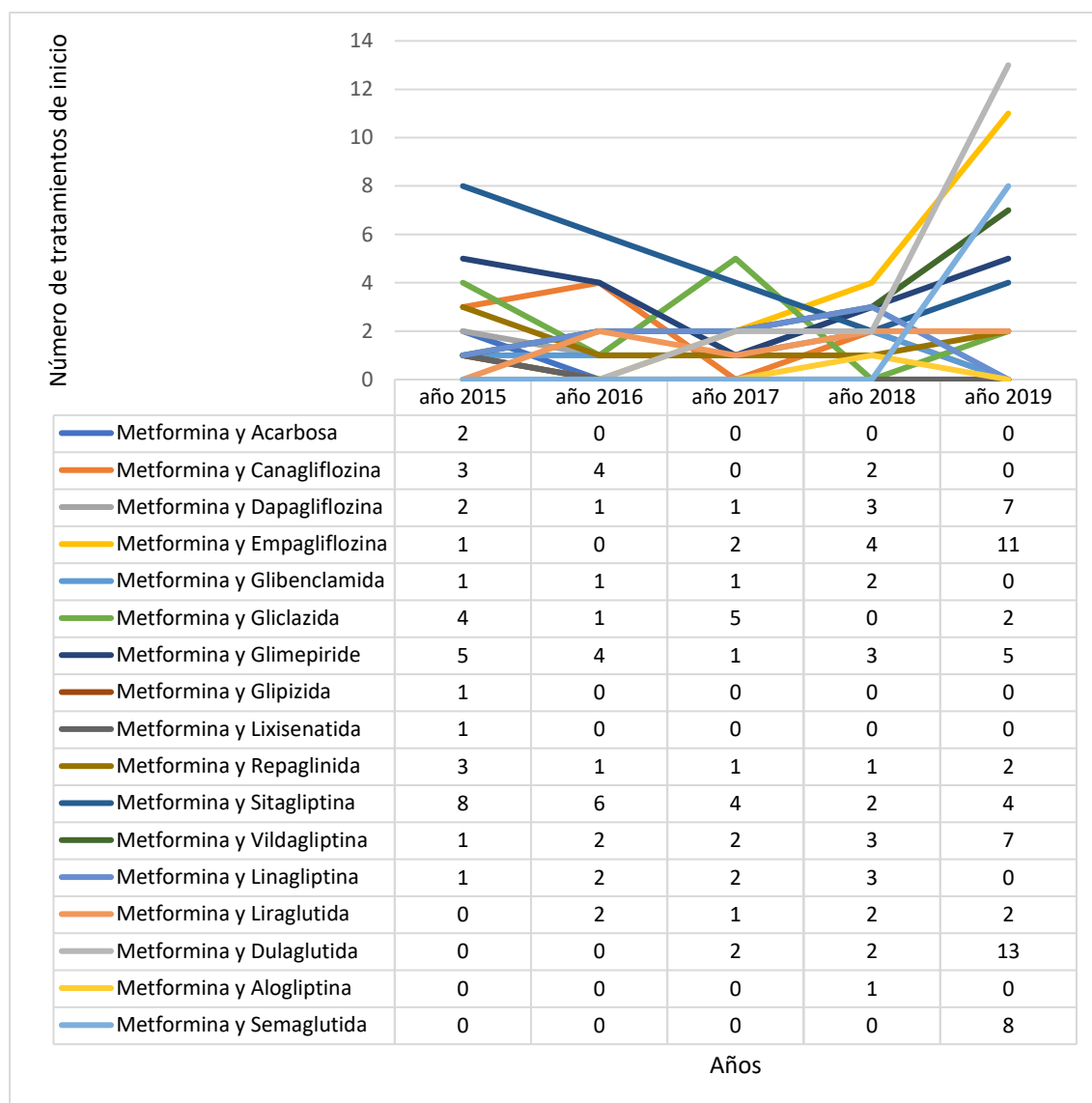


Ilustración 46. Inicio de tratamientos con dos principios activos no insulínicos separados en formas farmacéuticas independientes en la DM2.

Los principios activos en combinación con metformina que se utilizaron para iniciar los tratamientos, es decir, se prescribieron como dos o más principios activos asociados en la misma forma galénica (ejemplo, un único comprimido que contiene la asociación metformina y vildagliptina), en pacientes con DM2 en el periodo 2015 a 2019 se representan en la ilustración 47, en ella se muestra como la combinación de metformina con sitagliptina y con vildagliptina han sido las más utilizadas siendo los dos principios activos pertenecientes a las iDPP4 (gliptinas) aunque han disminuido con el tiempo, habiendo aumentado la combinación de metformina con empaglifozina y dapaglifozina pertenecientes las dos a las iSTGL2 (Glifocinas) aunque no llegan a desbancar de los primeros puestos a las anteriores.

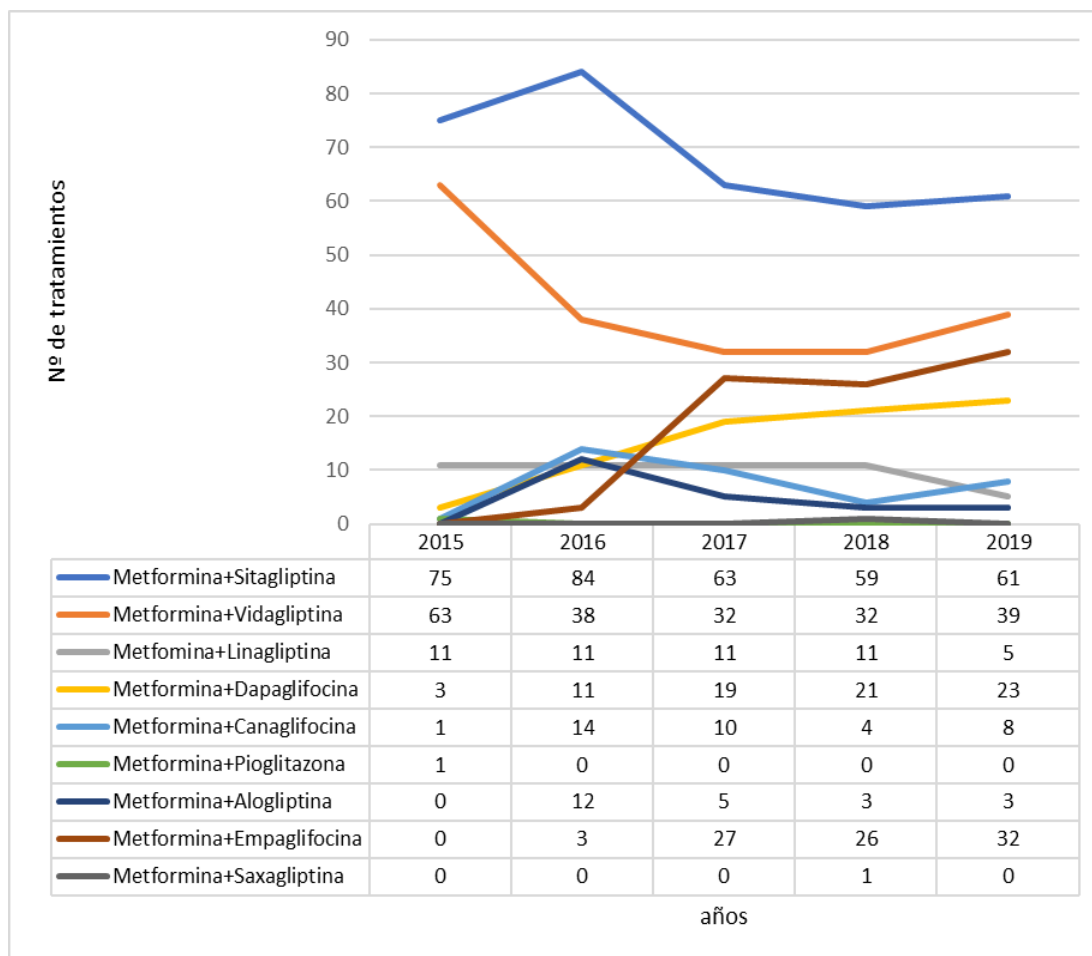


Ilustración 47. Metformina y otro AO en una sola presentación como tratamiento de inicio

Los facultativos en ocasiones deciden prescribir, inicialmente, el tratamiento con 2 principios activos separados en 2 formas farmacéuticas, aunque exista combinación comercial de esos dos principios activos en una sola forma como se recoge en la tabla 13.

Tabla 13. Tratamientos en pacientes con DM2 en dos formas farmacéuticas, en los casos de existir combinadas.

Combinaciones Comerciales Existentes	Año 2015	Año 2016	Año 2017	Año 2018	Año 2019
Metformina y Canagliflozina	3	4	0	2	0
Metformina y Dapagliflozina	2	1	1	3	7
Metformina y Empagliflozina	1	0	2	4	11
Metformina y Sitagliptina	8	6	4	2	4
Metformina y Vildagliptina	1	2	2	3	7
Metformina y Linagliptina	1	2	2	3	0
Metformina y Alogliptina	0	0	0	1	0

Aunque en solo en 14 casos en el periodo, se inicia el tratamiento de forma más compleja con tres presentaciones, tabla 14.

Tabla 14. Otras formas de iniciar el tratamiento de la DM2 con más de dos principios activos no insulínicos

Año	Presentación 1	Presentación 2	Presentación 3	Nº
2015	Metformina	Repaglinida	Saxagliptina	1
2016	Metformina	Gliclazida	Sitagliptina	1
	Metformina	Glimepiride	Vildagliptina	1
	Metformina	Linagliptina + Metformina	Glibenclamida	1
2017	Metformina	Empagliflozina	Sitagliptina	1
	Metformina + Empagliflozina	Empagliflozina	Dapagliflozina	1
	Metformina	Liraglutida	Repaglinida	1
2018	Metformina	Empagliflozina	Sitagliptina	1
	Metformina + Vildagliptina	Dapagliflozina	Repaglinida	1
	Metformina	Repaglinida	Sitagliptina	1
2019	Metformina	Metformina + Vildagliptina	Glibenclamida	1
	Metformina + Sitagliptina	Dapagliflozina	Repaglinida	1
	Metformina	Linagliptina + Metformina	Linagliptina	1
	Canagliflozina	Gliclazida	Metformina + Vildagliptina	1

En el año 2015, el grupo farmacológico, diferente a biguanidas e insulina, más utilizado para iniciar el tratamiento en la DM2 son los iDPP4 seguida con bastante diferencia por los iSGLT2 ilustración 48

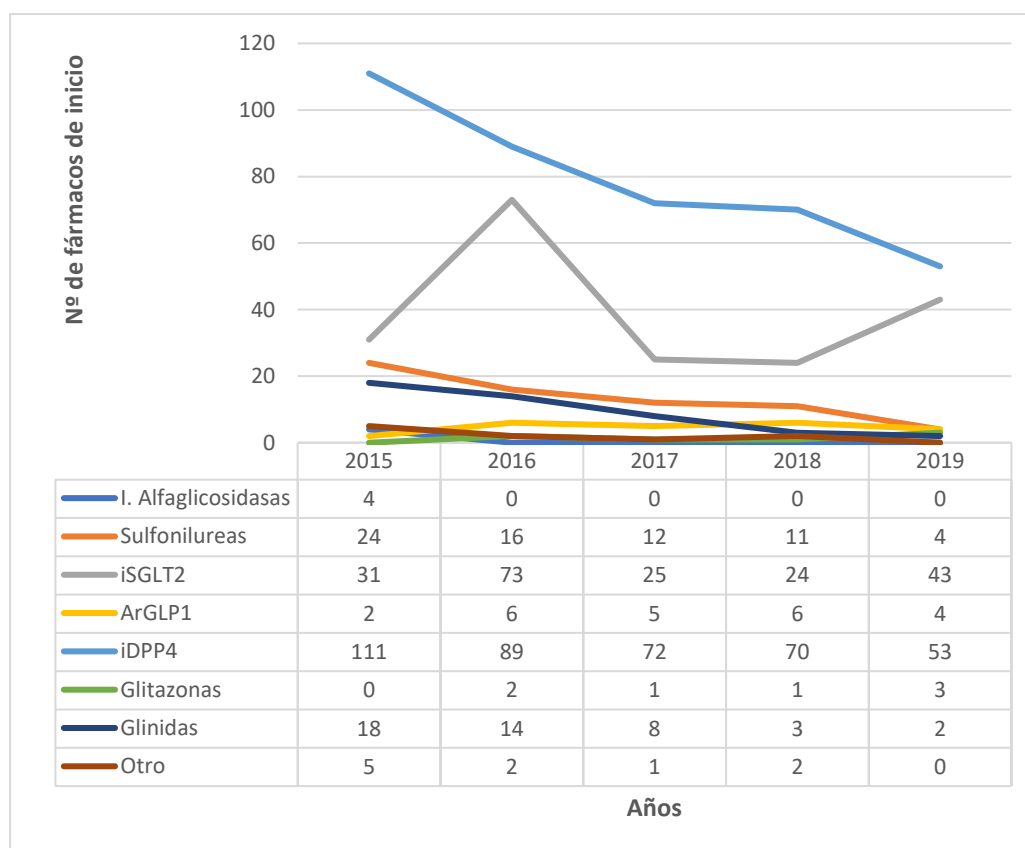


Ilustración 48. Fármacos de inicio en monoterapia con un grupo diferente a insulinas y biguanidas durante el periodo 2015 a 2019

Si estudiamos la evolución temporal del inicio de tratamientos en la DM2 con principios activos diferentes de insulinas y biguanidas (metformina) durante el periodo de estudio, observamos una disminución progresiva, pasando de 190 tratamientos en 2015 a 109 tratamientos en 2019, lo que representa una reducción del 44% ilustración 49.

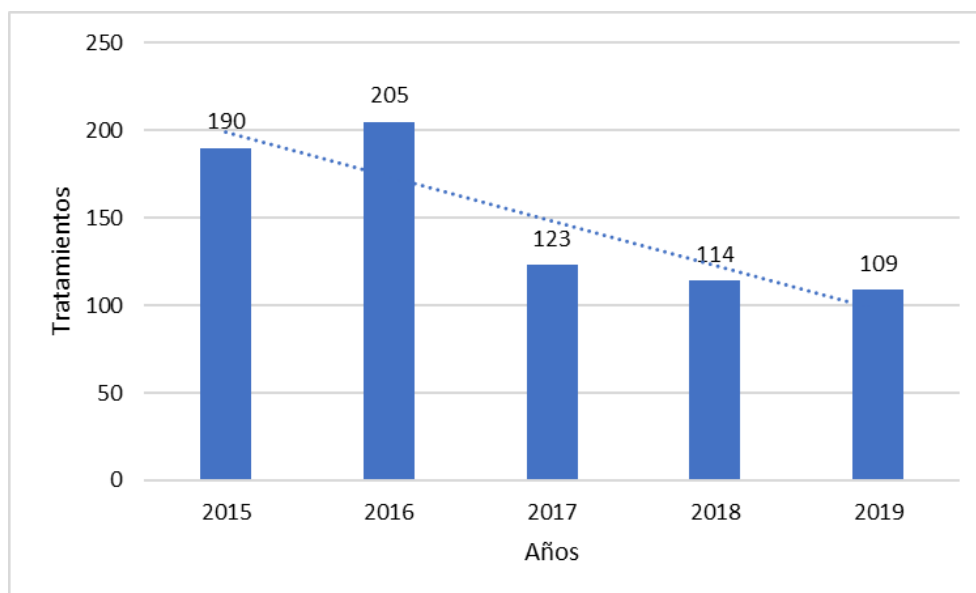


Ilustración 49. Evolución global del inicio en monoterapia con un grupo diferente a insulinas y biguanidas durante el periodo 2015 a 2019

Si relacionamos porcentualmente el inicio de tratamientos en monoterapia con fármacos diferentes de insulina y biguanidas, respecto del total pacientes que inician el tratamiento, observamos que también disminuye el porcentaje Ilustración 50.

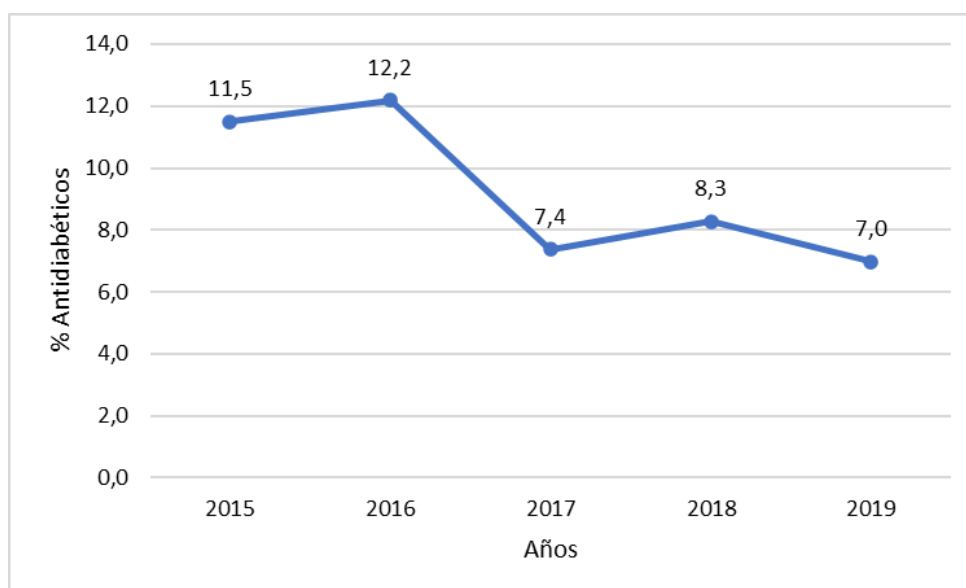


Ilustración 50. Porcentaje de inicio de tratamientos con antidiabéticos no insulínicos diferentes a biguanidas respecto al total de inicio de tratamientos

Excluyendo la metformina y las insulinas, el principio activo más empleado para iniciar tratamiento en monoterapia es la sitagliptina, seguida de la linagliptina y la vildagliptina, todas ellas pertenecientes al grupo de los iDPP4, en cuarto lugar, se encuentra la canaglifozina perteneciente al grupo de los iSGLT2 como se puede observar en la ilustración 51.

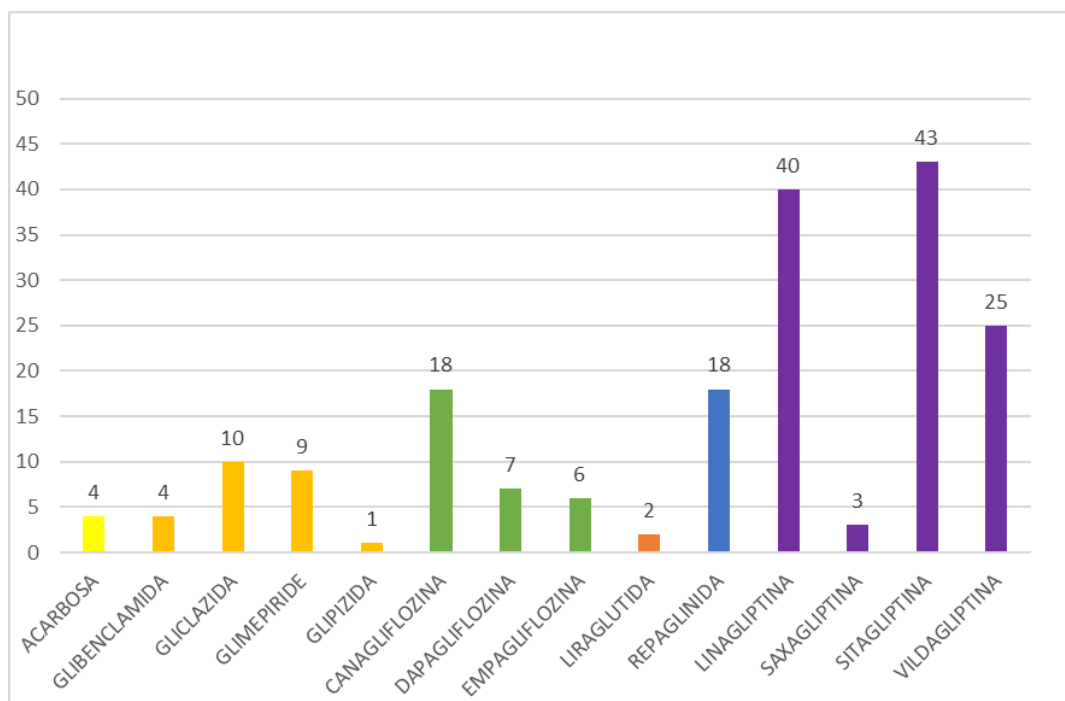


Ilustración 51. Fármacos de inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2015

Durante el 2016 cambia el orden de utilización de los antidiabéticos de la ilustración 51 respecto a los del año 2015, siendo la molécula más utilizada, sin incluir insulinas y metformina, es la canaglifozina perteneciente al grupo de las iSGLT2 desplazando en este sentido a la sitagliptina del grupo IDPP4 del año 2015, que baja a tercer lugar, por frecuencia de inicio, se queda en segundo lugar la linagliptina Ilustración 52

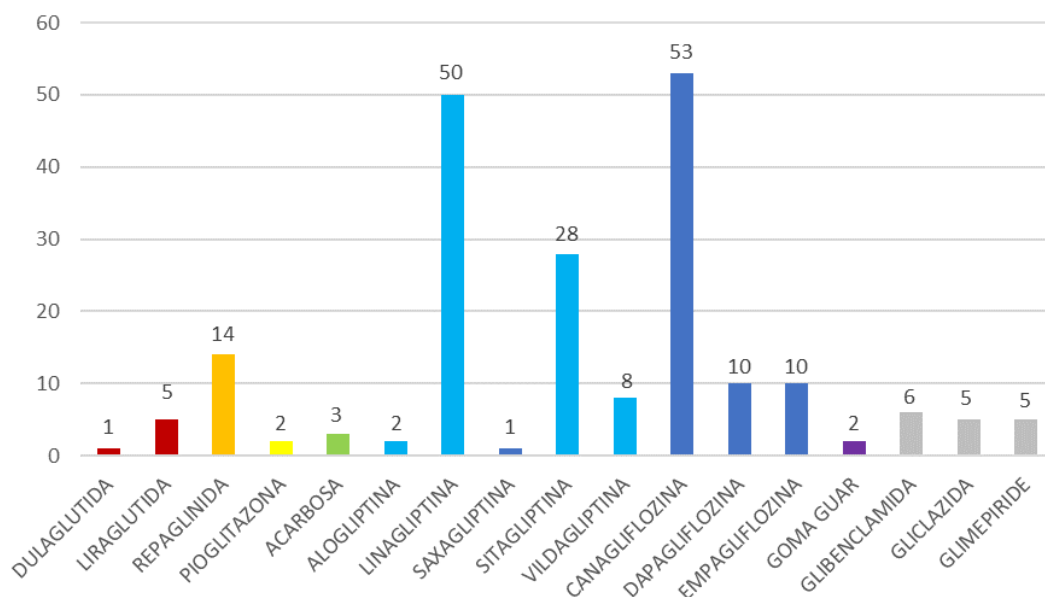


Ilustración 52. Distribución de fármacos inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2016

Sin contemplar insulina y metformina, en 2017 aunque se prescriben menos tratamientos de inicio con linagliptina, esta molécula pasa a ser la más prescrita, siendo la segunda la sitagliptina, ambas del grupo iDPP4, mientras que la canagliflozina, sufre un descenso muy importante de 53 tratamientos a 11 tratamientos, Ilustración 53.

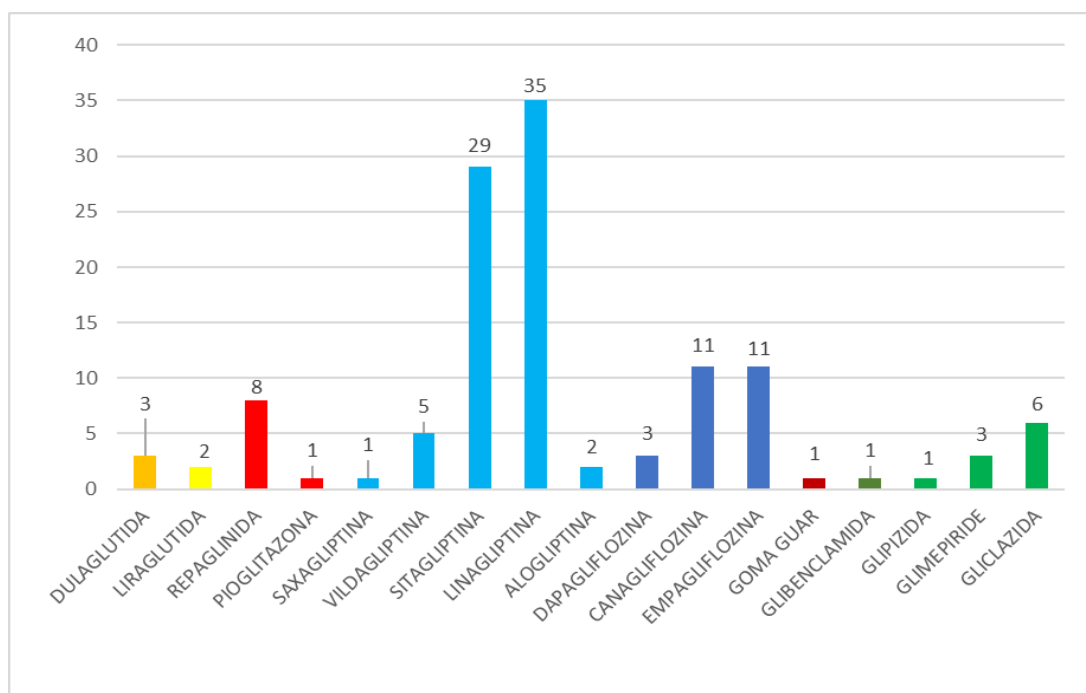


Ilustración 53. Inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2017

En las siguientes ilustraciones 54 y 55, se presentan las prescripciones de inicio en los años 2018 y 2019 con principios activos en monoterapia, distintos de biguanidas y de insulinas, observándose que en ambos años las moléculas más prescritas pertenecen a las iDPP4.

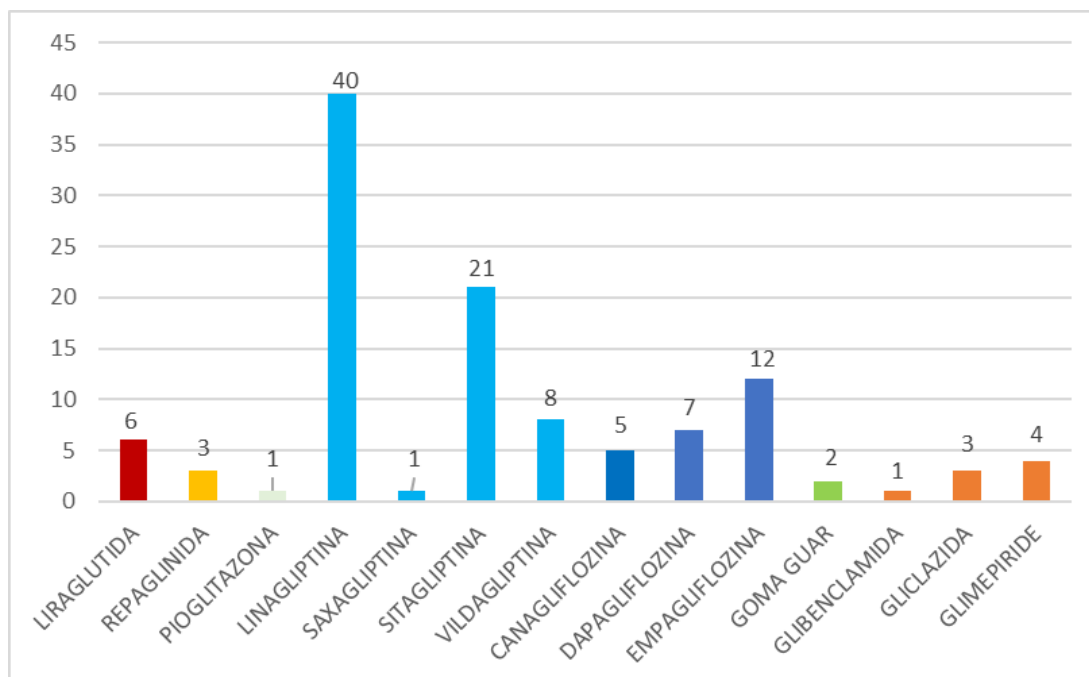


Ilustración 54. Inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2018

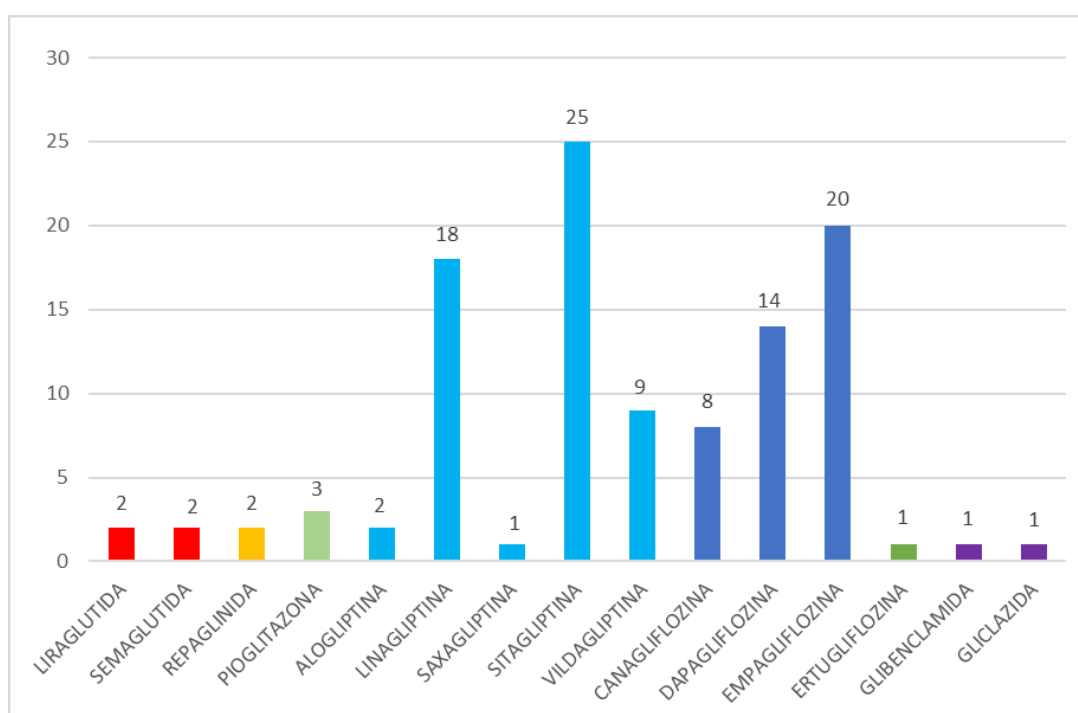


Ilustración 55. Inicio con antidiabéticos no insulínicos ni metformina en monoterapia durante 2019

La farmacocinética de la insulina utilizada inicialmente como único tratamiento del paciente en 2015, es mayoritariamente la prolongada, superando en porcentaje a la suma de los otros tipos de insulinas, como se observa en la ilustración 56.

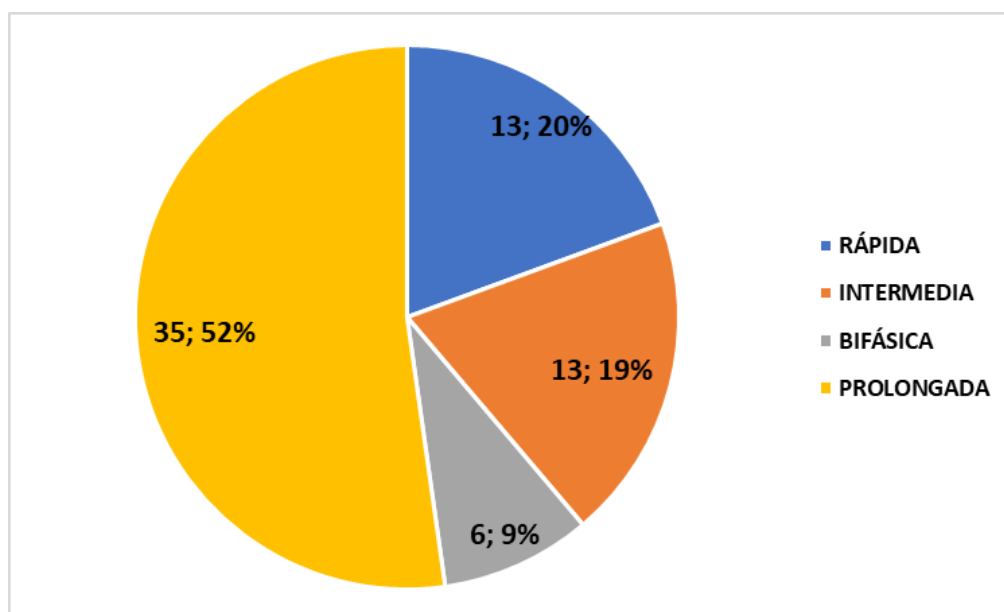


Ilustración 56. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2015

Si observamos que insulinas se utilizaron de inicio en la DM2 durante el 2015, vemos que la más usada fue la insulina prolongada o basal Glargina, mientras que la segunda fue una insulina rápida, concretamente la insulina asparta tabla 15.

Tabla 15. Insulinas utilizadas en 2015 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia

Acción	Insulina	Cantidad
RÁPIDA	Insulina Asparta	7
	Insulina Glulisina	2
	Insulina Lispro Acción Rápida	3
	Insulina Humana Acción Rápida	1
INTERMEDIA	Insulina Acción Intermedia	3
	Insulina Humana Acción Intermedia	4
	Insulina Isofánica	5
	Insulina Lispro Acción Intermedia	1
BIFÁSICA	Insulina Asparta + Insulina Asparta Protamina	1
	Insulina Lispro Intermedia 50-50	2
	Insulina Lispro Intermedia 25-75	3
PROLONGADA	Insulina Detemir	4
	Insulina Glargina	31

Durante el año 2016 sigue siendo la insulina prolongada la preferida para iniciar el tratamiento como monoterapia con una sola presentación en los pacientes diabéticos tipo II, y la menos preferida la bifásica ilustración 57, entre las insulinas de acción prolongada la más utilizada fue la Glargina al igual que en el año precedente, si bien la insulina rápida asparta deja de ser la segunda más utilizada ocupando ese lugar la insulina asparta de acción intermedia tabla 16

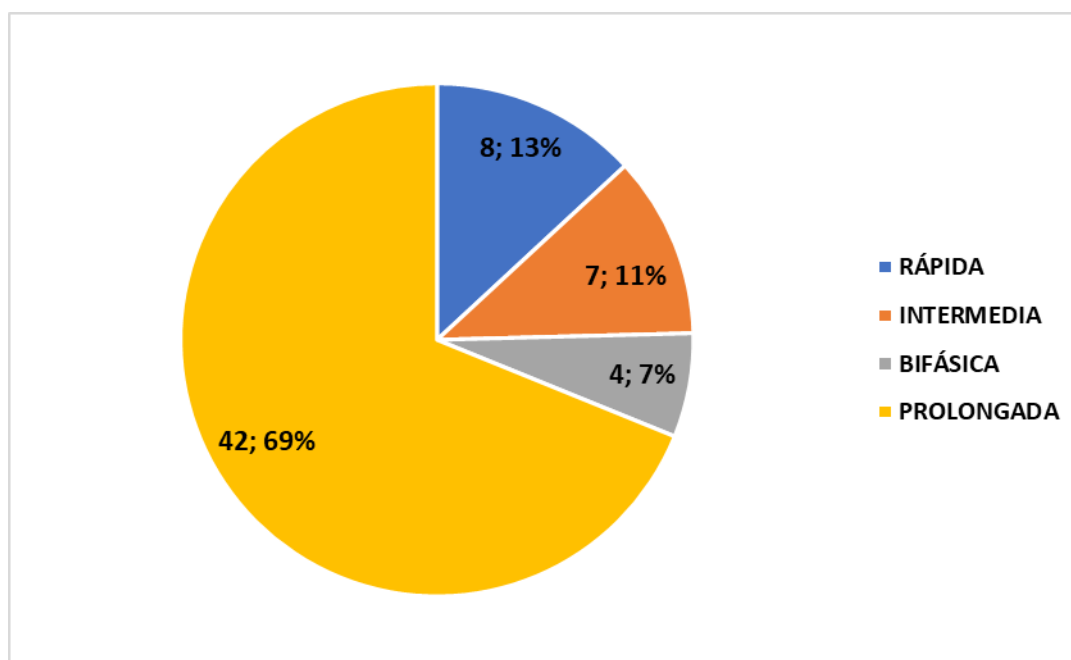


Ilustración 57. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2016

Tabla 16. Insulinas utilizadas en 2016 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia

Acción	Insulina	Cantidad
RÁPIDA	Insulina Asparta	4
	Insulina Glulisina	1
	Insulina Humana Acción Rápida	2
	Insulina Lispro Acción Rápida	1
INTERMEDIA	Insulina Asp Acción Intermedia	7
BIFÁSICA	Insulina Bifásica	1
	Insulina Lispro Intermedia 50-50	1
	Insulina Lispro Intermedia 25-75	2
PROLONGADA	Insulina Iofanica	2
	Insulina Degludec	2
	Insulina Detemir	3
	Insulina Glargina	35

Durante el año 2017 se mantiene la insulina prolongada como la más frecuente al iniciar el tratamiento en monoterapia, ilustración 58, concretamente la insulina glargina, en segundo

lugar, la intermedia, especialmente con la insulina Asp, no prescribiéndose en ningún caso insulina rápida, tabla 17

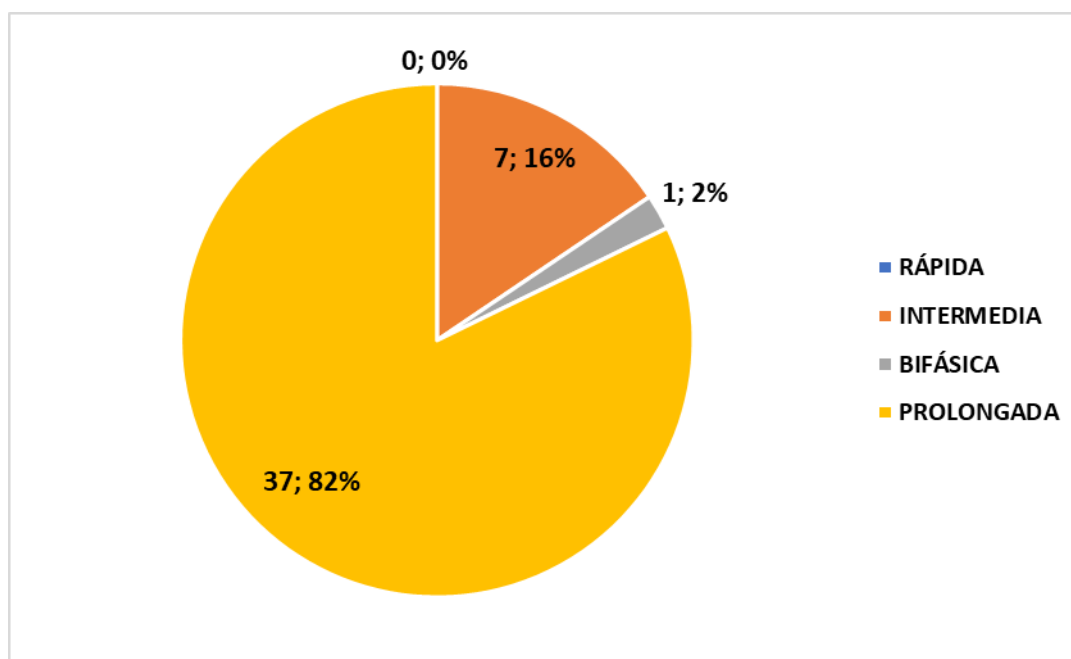


Ilustración 58. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2017

Tabla 17. Insulinas utilizadas en 2017 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia

ACCIÓN	INSULINA	CANTIDAD
INTERMEDIA	Insulina Asp. Acción Intermedia	6
	Insulina Humana Acción Intermedia	1
BIFASICA	Insulina Bifásica	1
PROLONGADA	Insulina Detemir	1
	Insulina Glargina	34
	Insulina Glulisina	1
	Insulina Isofánica	1

En el año 2018 se prescribió como tratamiento de inicio a tres pacientes insulina rápida, sigue siendo las insulinas de acción prolongada las más utilizadas en un 83% de los casos y las insulinas bifásicas las que no se prescriben de inicio en este año, ilustración 59.

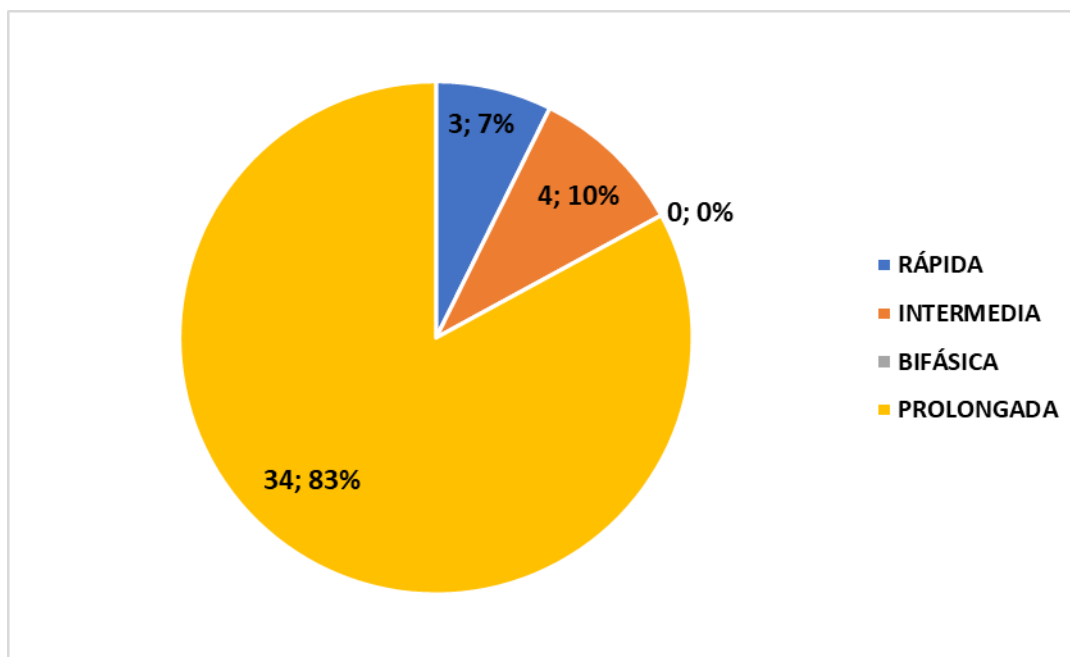


Ilustración 59. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2018.

Entre todas las insulinas, en 2018, los facultativos eligen en el mayor número de casos la insulina glargina para iniciar el tratamiento tabla 18

Tabla 18. Insulinas utilizadas en 2018 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia.

ACCIÓN	INSULINA	CANTIDAD
RÁPIDA	Insulina Humana Acción Rápida	2
	Insulina Lispro Acción Rápida	1
INTERMEDIA	Insulina Asp Acción Intermedia	1
	Insulina Humana Acción Intermedia	1
	Insulina Lispro Intermedia 25-75	2
PROLONGADA	Insulina Asparta	4
	Insulina Degludec	2
	Insulina Glargina	28

En 2019 la insulina prolongada es la más prescrita como inicio del tratamiento en monoterapia con un 76% iniciándose con la misma frecuencia, 12% con insulina intermedia o rápida como se aprecia en la ilustración 60.

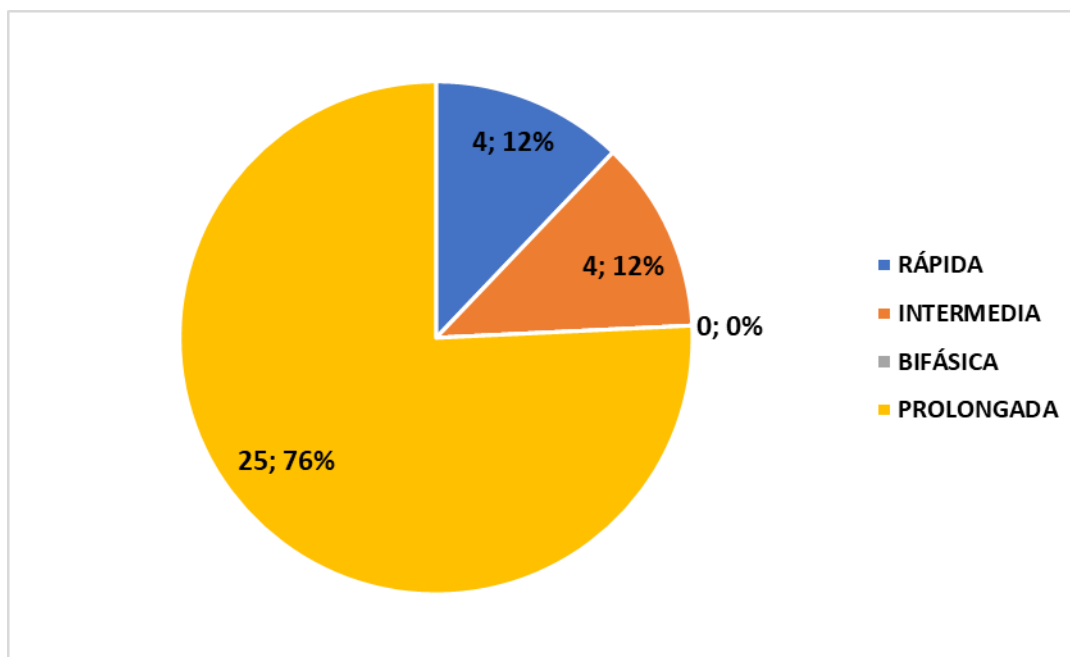


Ilustración 60. Inicio con insulina, como tratamiento único, en una sola presentación durante 2019.

Entre las insulinas de acción prolongada, la más utilizada para inicio del tratamiento fue la insulina glargina tabla 19

Tabla 19. Insulinas utilizadas en 2019 como inicio del tratamiento en la DM2 como monoterapia.

ACCIÓN	INSULINA	CANTIDAD
RÁPIDA	Insulina Humana Acción Rápida	1
	Insulina Lispro Acción Rápida	3
INTERMEDIA	Insulina Asp Acción Intermedia	3
	Insulina Humana Acción Intermedia	1
PROLONGADA	Insulina Asparta	4
	Insulina Degludec	2
	Insulina Detemir	2
	Insulina Glargina	14
	Insulina Iisofánica	3

En la ilustración 61 se recogen los porcentajes de las insulinas que se utilizan por años para iniciar los tratamientos en monoterapia en los pacientes con DM2.

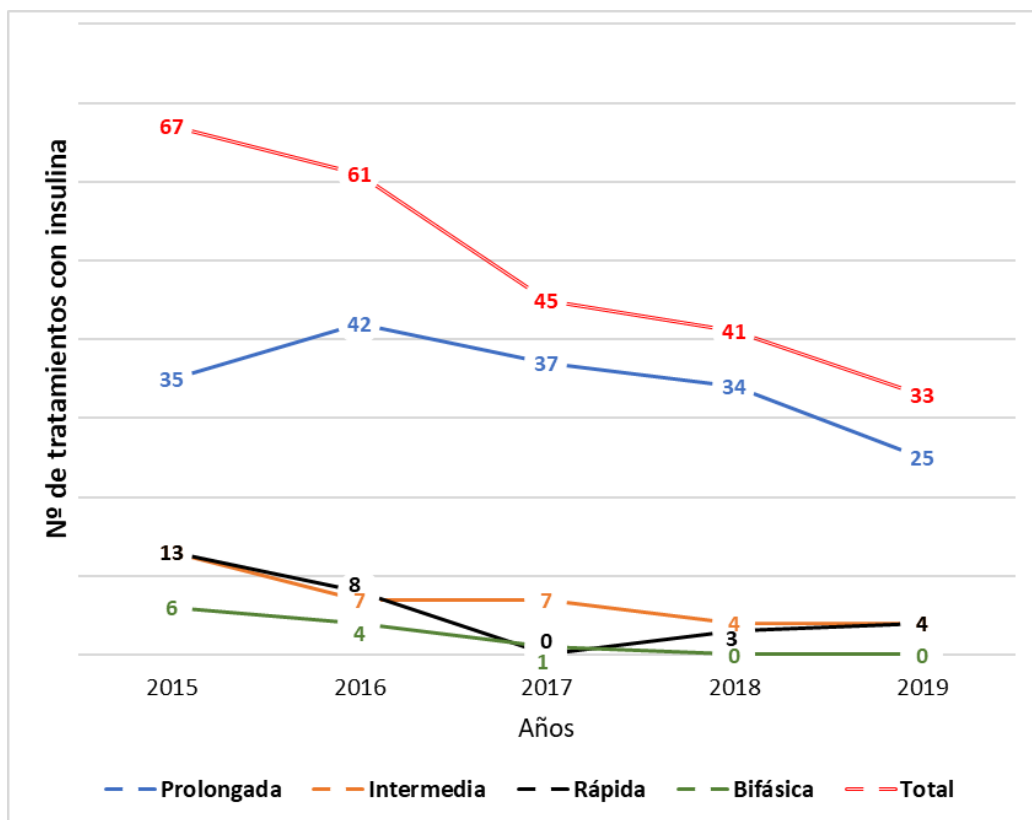


Ilustración 61. Inicio de tratamiento en DM2 con insulinas como tratamiento único durante los años 2015 a 2019

Existen unos pocos casos en que el médico decide iniciar el tratamiento en diabéticos tipo 2 con una sola presentación de insulina junto con la metformina sola, eligiendo distintos tipos de insulina para hacerlo, en la ilustración 62 se presenta la elección facultativa atendiendo a la farmacocinética de la insulina y en la tabla 20 se refleja la insulina prescrita.

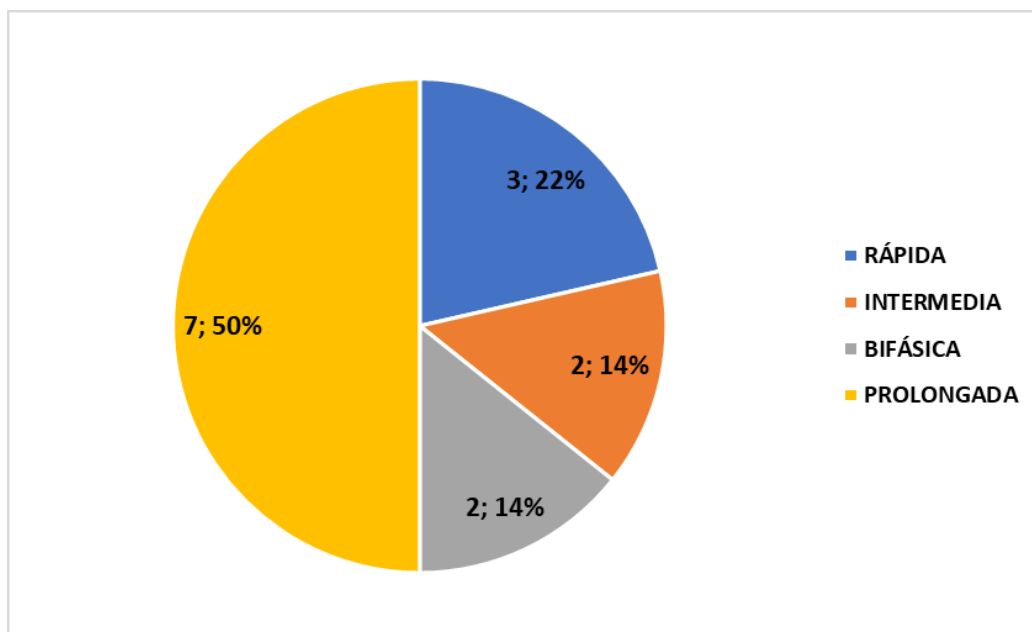


Ilustración 62. Inicio del tratamiento en diabéticos tipo 2 con metformina más insulinas durante el año 2015

Tabla 20. Inicio del tratamiento en diabéticos tipo 2 con metformina más insulinas durante el año 2015

Acción	Insulina	Cantidad
RÁPIDA	Insulina Asparta	2
	Insulina Lispro Acción Rápida	1
INTERMEDIA	Insulina Isofánica	2
BIFÁSICA	Insulina Lispro Intermedia 50:50	1
	Insulina Asparta + Insulina Asparta Protamina	1
PROLONGADA	Insulina Detemir	2
	Insulina Glargina	5

En 2016 el 100% de la insulina que se prescribió con metformina como primer tratamiento fue insulina prolongada, concretamente 15 tratamientos de insulina glargina, sin embargo, en el año 2017 aunque la insulina prolongada glargina se mantuvo como la primera elección en el tratamiento combinado con metformina, hubo tres pacientes que se trataron con otras insulinas (I. bifásica, I. humana de acción intermedia e I. humana de acción rápida) Ilustración 63.

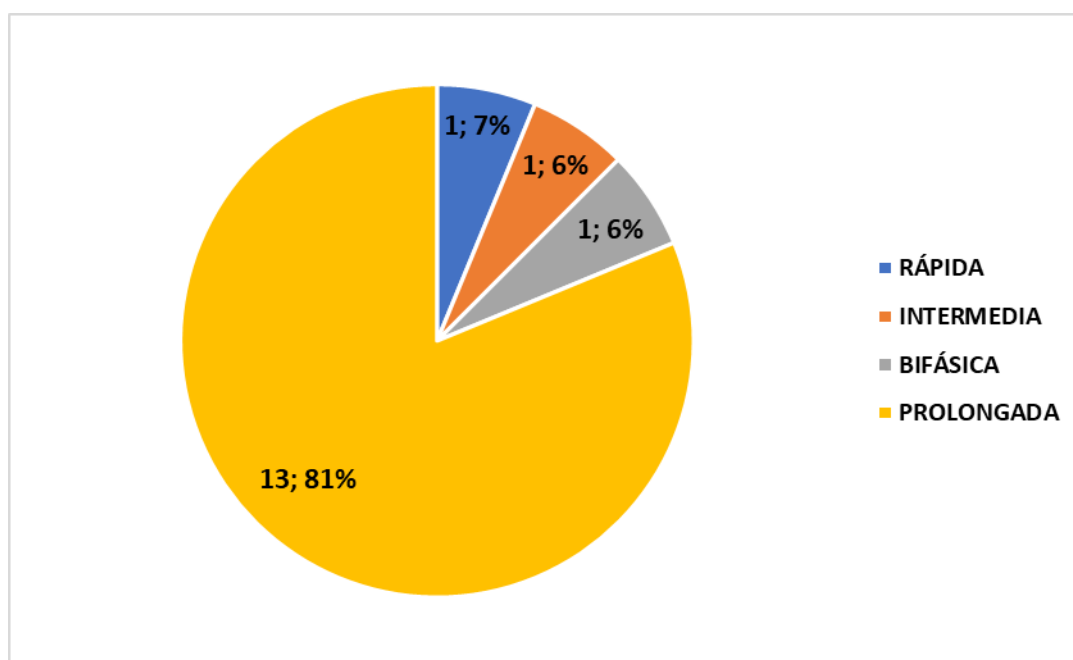


Ilustración 63 . Inicio del tratamiento en diabéticos tipo 2 con metformina más insulinas durante el año 2017

En 2018 se prescribió metformina con insulina prolongada (11 tratamientos con insulina glargina) y metformina con insulina rápida (1 tratamiento con insulina Gulisina)

En 2019 solo se prescribieron insulina rápida (5 tratamientos) e insulina prolongada (19 tratamientos) junto con metformina tabla 21.

Tabla 21. Inicio del tratamiento en diabéticos tipo 2 con metformina más insulinas durante el año 2019

Acción	Insulina	Cantidad
RÁPIDA	Insulina Lispro Acc Rápida	1
	Insulina Asparta	3
	Insulina Gulisina	1
PROLONGADA	Insulina Detemir	2
	Insulina Glargina	16
	Insulina Isofánica	1

En la ilustración 64 se muestra la prescripción de insulina con metformina, sin distinción del tipo.

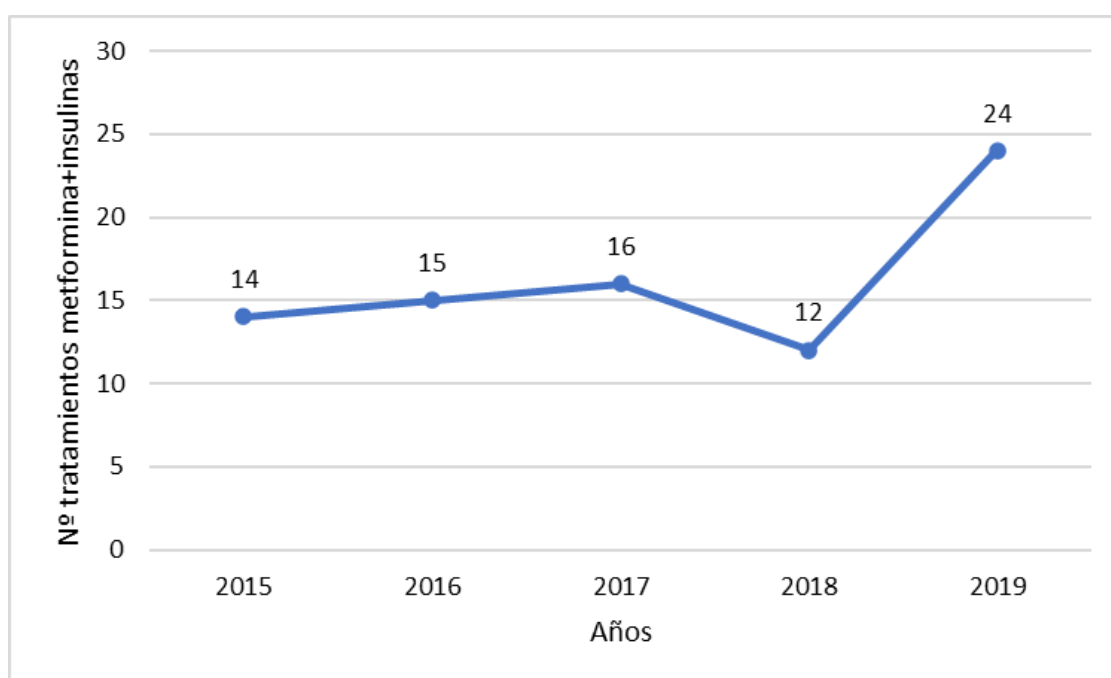


Ilustración 64. Inicio del tratamiento en la DM2 simultaneando insulina y metformina

En unos pocos pacientes, se instauró en 2015 un tratamiento inicial más complejo con insulina tabla 22

Tabla 22. Prescripciones con más de dos principios activos en el inicio del tratamiento en 2015.

Prescripción 1	Prescripción 2	Prescripción 3	Número De Pacientes
Insulina Asparta	Insulina Glargina	Metformina	3
Insulina Glargina	Metformina	Metformina + Sitagliptina	1
Insulina Detemir	Insulina Humana Acción Rápida	Metformina + Sitagliptina	1
Insulina Asparta	Insulina Glargina	Metformina	1
Insulina Glargina	Linagliptina	Repaglinida	1

En 2016 los 15 pacientes que inician su tratamiento con metformina e insulina en una sola presentación, lo hacen con insulina glargina.

También en el año 2016 se instauraron algunos tratamientos más complejos con insulina, como se refleja en la tabla 23.

Tabla 23. Prescripciones con más de dos principios activos en el inicio del tratamiento en 2016.

Prescripción 1	Prescripción 2	Prescripción 3	Numero De Pacientes
Insulina glargina	Insulina lispro acción rápida	Metformina	1
Insulina asparta	Insulina glargina	Metformina	1
Insulina glargina	Metformina	Sitagliptina	1
Insulina glargina	Metformina	Sitagliptina	1
Insulina degludec	Metformina	Metformina + empagliflozina	1
Insulina detemir	Insulina humana acción rápida	Metformina	1

4.4 MESES DE RETRASO EN EL REGISTRO DIAGNÓSTICO

Desde que en el año 2004 se desarrolló el proyecto ABUCASIS II, se han ido completando progresivamente la información sanitaria de los pacientes en esta historia de salud electrónica, que permanece parcialmente incompleta a lo largo del tiempo. Se van a comentar los datos correspondientes al periodo 2015-2019. En las tablas e ilustraciones siguientes, se describe como a una parte de los pacientes con DM2 se les prescribe tratamiento antes de registrar el diagnóstico correspondiente de DM y ligarlo al mismo.

Sin embargo, la prescripción a través del módulo MPRE de GAIA, obliga a prescribir el fármaco refiriéndolo a un diagnóstico CIE aunque permita en la mayoría de los casos hacerlo sobre uno

mal correlacionado, en nuestro estudio los ocho diagnósticos más frecuentes no adecuados o distintos de Diabetes por orden de frecuencia fueron:

Resultados inespecíficos en el análisis de sangre > Sobrepeso, obesidad y otros tipos de hiperalimentación > Otras enfermedades que complican embarazo, parto o puerperio > trastornos metabolismo de lípidos > Hipertensión esencial > Disfunción ovárica > Otros trastornos de secreción interna pancreática > Hipotiroidismo adquirido. Representando el 65% de los 278 diagnósticos diferentes a Diabetes que se recogieron en el periodo de estudio.

En la tabla 24 se describen en los pacientes que finalmente se diagnostican como DM2 y los meses de retraso en establecer un diagnóstico hecho en 2015 (específico o no de DM2) que justifique adecuadamente el tratamiento.

De los 1586 diagnosticados en el año 2015, se observa cómo el 1,3% ya eran tratados de esta enfermedad en 2007, mientras que el año con más tratamientos previos al diagnóstico fue el 2014 con un 4,16%. En la tabla 24 se observan los pacientes diagnosticados en 2015 con tratamiento antidiabético previo, el tiempo en meses que se ha tardado en dicho diagnóstico y el porcentaje de pacientes que se encuentran en esta circunstancia, respecto del total de diagnosticados.

Tabla 24. Diagnósticos en 2015 de DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico.

Año Inicio Tratamiento	N	Mínimo	1er Cuartil	Mediana	$\bar{X}$	3er Cuartil	Máximo	% Tratados previamente respecto diagnósticos 2015
2007	21	87.63	92.97	97.53	97.52	102.97	108.10	1,3%
2008	26	73.63	82.08	85.23	85.16	86.55	96.07	1,6%
2009	27	62.97	67.07	71.13	70.69	74.42	80.90	1,7%
2010	23	51.17	55.52	60.53	59.47	63.42	66.53	1,45%
2011	34	40.97	44.13	49.65	48.60	52.25	55.83	2,14%
2012	39	25.87	34.50	37.80	37.55	40.95	47.40	2,46%
2013	37	14.77	19.38	24.82	24.06	27.97	33.77	2,33%
2014	66	0.70	5.94	11.13	10.28	13.55	21.80	4,16%
2015	58	0.1	0.9417	3.67	4.07	6.225	11.8333	3,53%
2007 a 2015	331	0.10	10.04	32.87	37.60	60.97	108.10	20,87%

En la ilustración 65 se representa el histograma de frecuencias del retraso en introducir un diagnóstico de DM, observándose que en el intervalo de valores más pequeño (0,1 a 0,15 meses es decir entre 3 y 4 días) es donde hay un mayor número de diagnósticos (115), mientras que permanecen con un tiempo máximo de retraso diagnóstico (incluido en el intervalo 105,1 a 120,1 meses) solo 4 personas.

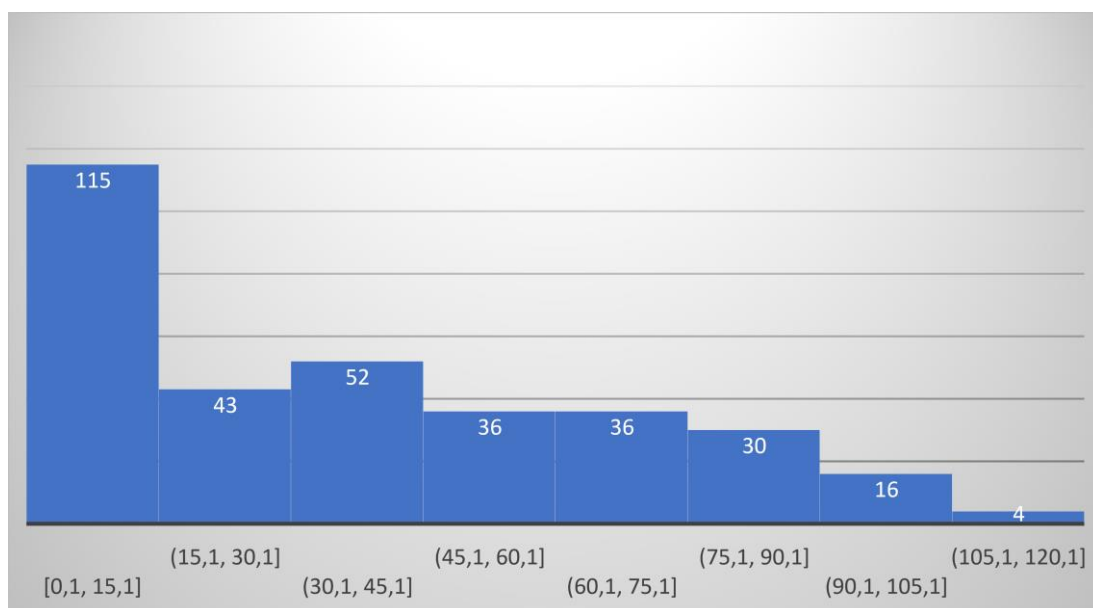


Ilustración 65. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2015

Los diagnósticos de diabetes realizados en 2016 fueron 1672 que finalmente aparecieron como DM2, también sufren un retraso en un 15,67% de los pacientes, oscilando en unos pocos casos (2 pacientes) que están tratados ya en 2006 y no se diagnostican hasta 2016 hasta los que solo tienen 1 día de retraso. Tabla 25, ilustración 66

Tabla 25. Diagnósticos en 2016 de DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico

Año Inicio Tratamientos	N	Mínimo	1er Cuartil	Mediana	$\bar{X}$	3er Cuartil	Máximo	% Tratados previamente respecto diagnósticos 2016
2006	2	113,93					114,20	0,12%
2007	17	100.0	104.3	108.4	107.5	109.7	114.7	1,02%
2008	13	89.00	91.10	94.73	96.22	99.33	107.13	0,78%
2009	10	78.27	81.48	87.42	86.57	90.56	95.17	0,60%
2010	15	65.00	71.35	72.50	72.44	74.77	78.87	0,90%
2011	33	50.17	57.53	59.03	60.26	64.63	71.03	1,97%
2012	28	39.87	43.61	48.22	47.98	53.54	56.47	1,67%
2013	14	31.07	32.53	35.83	35.90	37.36	42.50	0,84%
2014	24	13.83	19.10	23.58	22.72	25.89	31.13	1,44%
2015	51	1.40	5.15	11.27	10.27	13.97	23.17	3,05%
2016	55	0.03	0.73	2.10	2.81	4.0	11.37	3,29%
2006 a 2016	262	0.03	6.56	31.13	39.37	64.63	114.67	15,67%

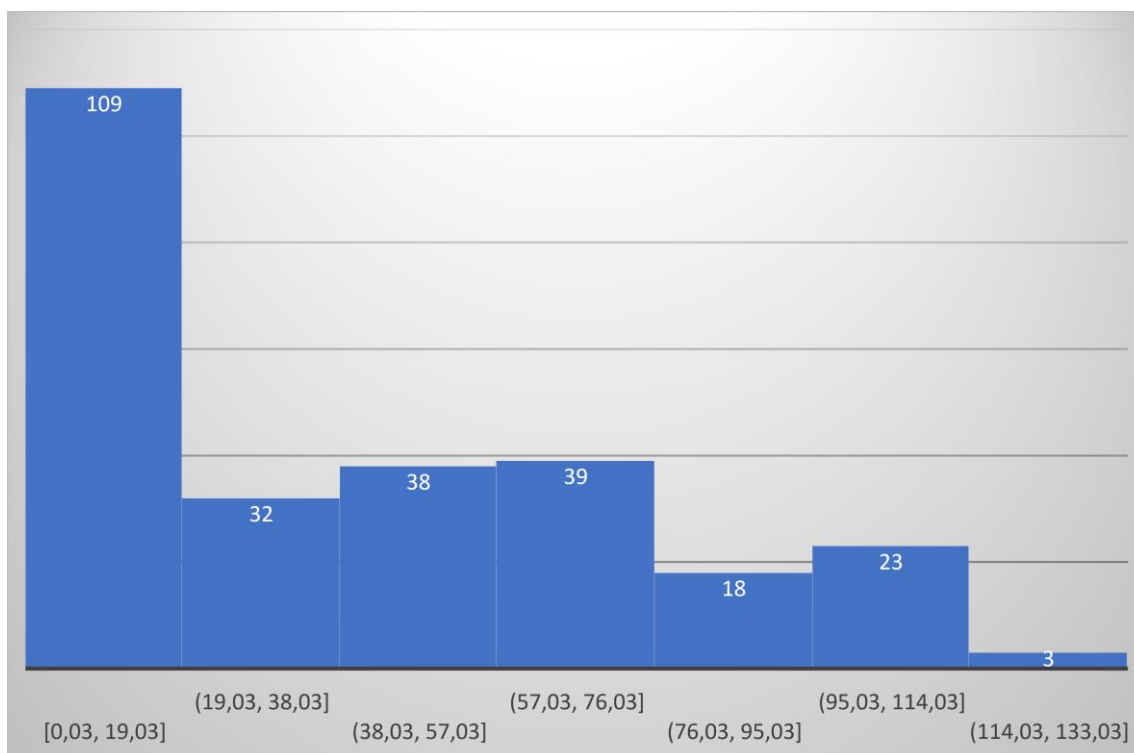


Ilustración 66. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2016

En el año 2017 se diagnosticaron 1610 pacientes, de los cuales un 13,91% tenían un tratamiento previo, como se observa en la gráfica 26, en un caso el retraso llegó a los 11 años, al menos entre los diagnósticos activos, prescribiéndose el tratamiento correlacionado con otro diagnóstico.

Tabla 26. Diagnósticos en 2017 de DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico

Año Inicio Tratamiento	N	Mínimo	1er Cuartil	Mediana	$\bar{X}$	3er Cuartil	Máximo	% Tratados previamente respecto diagnósticos 2017
2006	1			132,4				0,06%
2007	16	110.4	117.0	120.7	120.0	122.3	129.2	0,99%
2008	9	99.67	105.80	109.60	108.47	111.90	115.8	0,56%
2009	9	86.30	91.43	92.43	93.60	97.13	101.87	0,56%
2010	21	76.10	80.13	82.67	83.60	87.27	90.20	1,30%
2011	25	63.47	70.40	72.00	72.40	76.33	81.17	1,55%
2012	20	53.20	58.25	59.83	61.04	64.33	70.97	1,24%
2013	20	38.50	48.52	50.12	49.58	52.87	57.73	1,24%
2014	16	26.10	33.57	36.07	36.29	39.86	42.87	0,99%
2015	20	13.57	20.26	24.60	23.41	26.22	33.50	1,24%
2016	30	1.27	8.04	11.28	10.76	13.32	21.40	1,86%
2017	37	0.07	0.60	2.93	3.20	5.03	10.77	2,30%
2006 a 2017	224	0.07	11.84	49.33	49.72	78.08	132.40	13,91%

En el año 2017 tras un periodo de 22 meses con 73 pacientes sin diagnóstico previo al tratamiento farmacológico, hay una reducción de casos en los siguientes intervalos de 22 meses, llegándose al intervalo de 132 a 154 meses con 1 solo caso, ilustración 67.

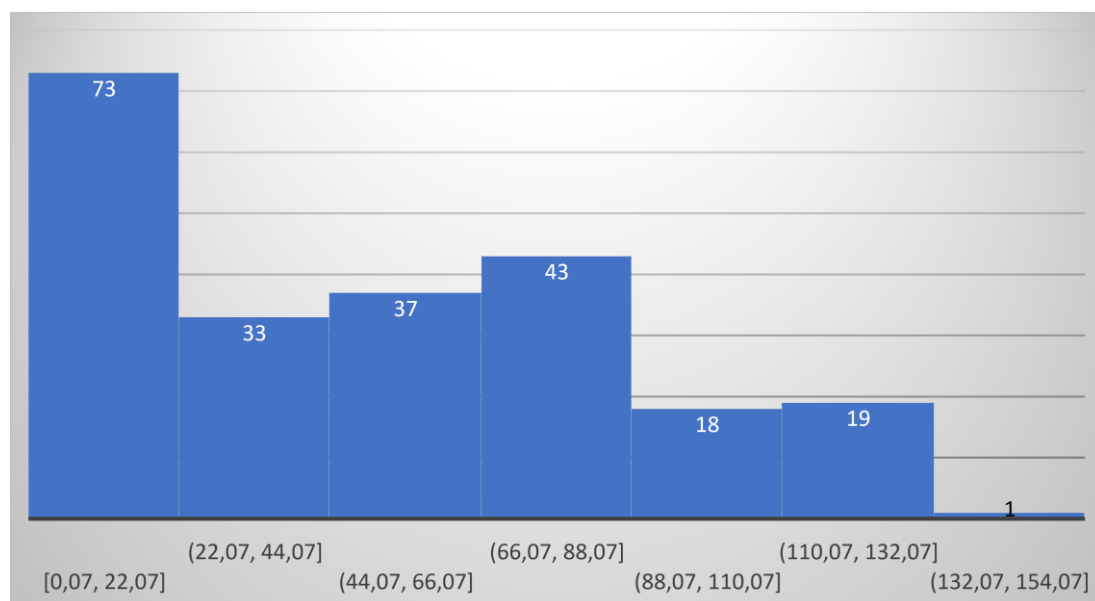


Ilustración 67. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2017

En 2018 de los 1338 diagnósticos de DM, se siguen encontrando 176 casos de pacientes que cuando se registra el diagnóstico ya estaban en tratamiento para ella, uno de ellos desde el 2006, aunque la mayoría se les empezó a tratar en ese mismo año de su diagnóstico, tabla 27.

Tabla 27. Diagnósticos en 2018 como DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico

Año Inicio Tratamiento	N	Mínimo	1er Cuartil	Mediana	$\bar{X}$	3er Cuartil	Máximo	% Tratados previamente respecto diagnósticos 2018
2006	1			141				0,07%
2007	13	123.5	126.7	129.7	130.8	132.7	142.3	0,97%
2008	9	111.5	122.1	124.0	123.2	126.8	128.7	0,67%
2009	6	108.3	109.4	110.4	111.6	112.8	118.0	0,44%
2010	2	102.7	102.7	102.7	102.7	102.7	102.7	0,15%
2011	10	74.87	80.49	83.60	84.35	88.44	94.2	0,75%
2012	11	62.97	66.75	72.13	71.73	76.33	83.30	0,82%
2013	8	55.90	60.34	63.28	63.65	68.48	69.33	0,59%
2014	14	38.00	44.31	47.33	47.47	51.02	55.10	1,05%
2015	14	26.73	29.82	32.83	34.49	39.66	44.00	1,05%
2016	18	13.57	19.02	21.58	22.24	26.40	31.90	1,35%
2017	31	2.667	6.117	8.733	9.189	11.73	21.467	2,31%
2018	69	0.033	1.76	4.066	5.513	8.30	21.46	5,16%
2006 a 2018	206	0.033	6.40	29.60	45.10	75.13	142.30	15,38%

En el histograma de frecuencias, se aprecia como la tendencia es a que cuanto más se aleja del momento del diagnóstico, menos casos se encuentran, con la excepción del intervalo (112,03, 140,03) que aun registra 22 diagnosticados, ilustración 68.

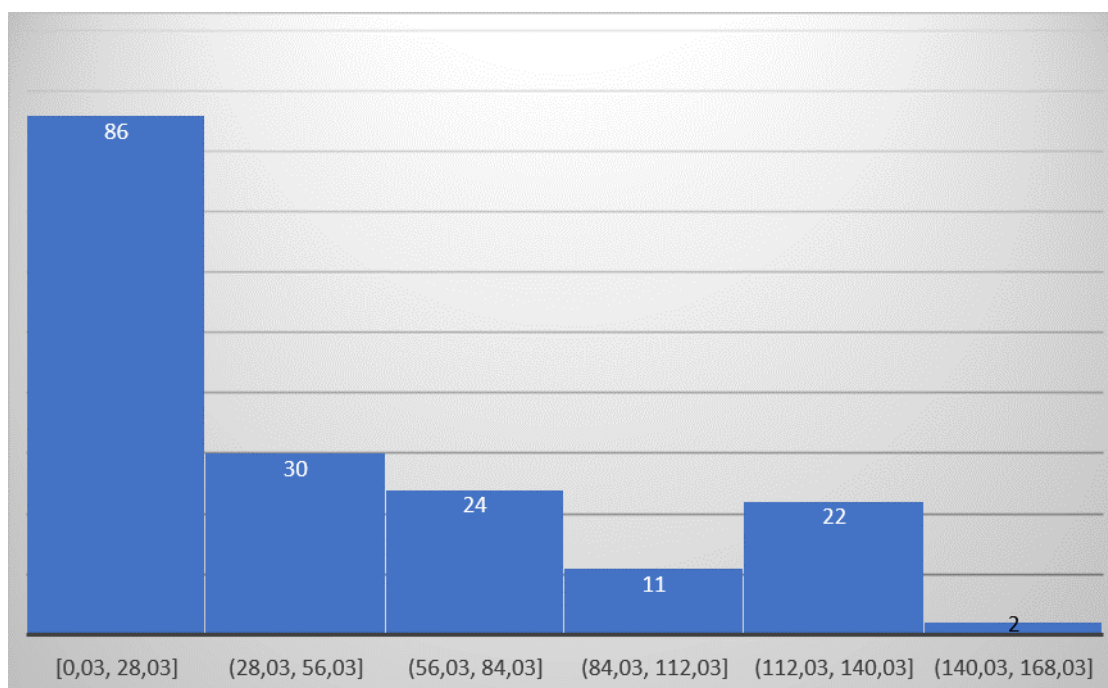


Ilustración 68. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2018

De los 1412 diagnósticos del año 2019 el 21% de los que se registraron ya estaban tratados con anterioridad, en la tabla 28 se describen con estadísticos como se van incorporando los diagnósticos desde 2007 hasta 2019.

Los pacientes en los que se registró un diagnóstico de diabetes en el año 2019 cuando ya estaban siendo tratados por padecer DM2 fueron 302 y aunque existen 13 casos ya tratados en 2007, el mayor porcentaje de retraso se encuentra en mismo año 2019 observándose el valor del 3er cuartil es de 3 meses por tanto 90 pacientes (75% de 120) aunque se registra con retraso, este es menor de tres meses.

Aunque en 2019 se reduce al 41% el número de pacientes con retraso de diagnóstico, que superan los dos años, respecto de los pacientes que se tratan antes de diagnosticarse, esto aún supone 124 pacientes con más de dos años de retraso, ilustración 69.

Tabla 28. Diagnósticos en 2019 como DM con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico

Año Inicio Tratamiento	N	Mínimo	1er Cuartil	Mediana	$\bar{X}$	3er Cuartil	Máximo	% Tratados previamente respecto diagnósticos 2019
2007	13	135.2	139.0	145.4	144.5	14.5	155.4	0,92%
2008	15	127.4	130.7	134.3	134.7	139.1	143.6	1,06%
2009	6	119.7	120.6	121.2	121.1	121.5	122.5	0,42%
2010	7	102.4	104.6	106.6	106.6	107.7	112.6	0,49%
2011	12	87.50	93.46	97.35	96.49	99.41	105.43	0,85%
2012	10	79.07	84.35	86.20	85.78	88.89	90.97	0,71%
2013	9	66.23	71.97	72.30	72.93	75.00	80.60	0,64%
2014	10	52.57	56.56	60.07	60.80	65.57	71.63	0,71%
2015	10	40.80	46.24	48.67	48.61	51.02	56.27	0,71%
2016	14	27.77	31.03	33.77	33.98	36.17	41.73	0,99%
2017	29	13.73	21.10	24.90	24.56	27.57	33.83	2,05%
2018	46	0.23	5.1583	9.83	9.25	12.0667	19.533	3,26%
2019	120	0.03	0.26	0.92	1.93	3	9.53	8,50%
2007 a 2019	302	0.03	1.43	11.63	36.85	65.39	155.37	21,39%

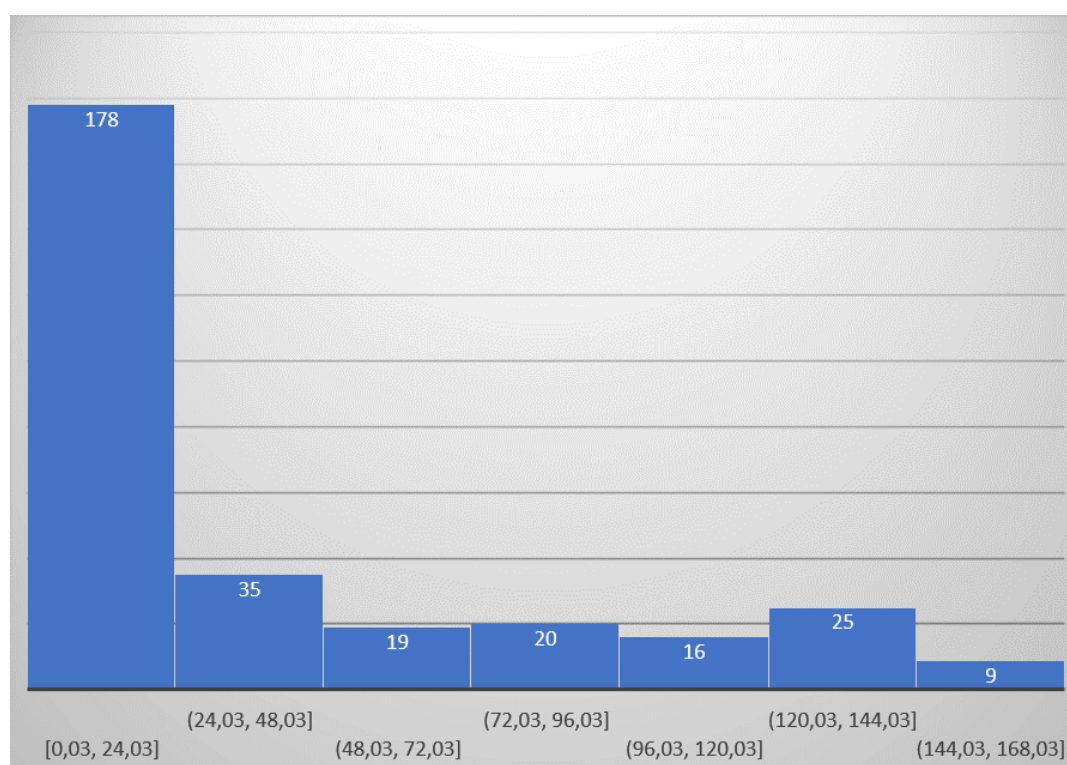


Ilustración 69. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en 2019

Si estudiamos junto todo el periodo de diagnósticos 2015 a 2019 observamos que el 17,73% de los diabéticos tipo II, tienen un retraso en el registro diagnóstico de DM2, si bien más de una quinta parte de ellos son diagnosticados antes de los seis meses. Se comprueba que en todo el periodo el retraso oscila entre un solo día y en 6 pacientes se superan los 13 años Tabla29.

Tabla 29. Diagnósticos como DM2 en el periodo 2015 a 2019 con tratamiento previo, descripción en meses del retraso diagnóstico

N	Mínimo	1er Cuartil	Mediana	$\bar{X}$	3er Cuartil	Máximo	% Tratados Respecto Diagnósticos
6532	0.03	7.47	24.65	30.83	48.07	162.87	17,73%

Si representamos en un histograma de frecuencias el retraso en el registro de los diagnósticos respecto a la instauración de tratamientos en la DM2, encontramos una gráfica con tendencia al descenso desde el principio, según se observa en la gráfica 70.

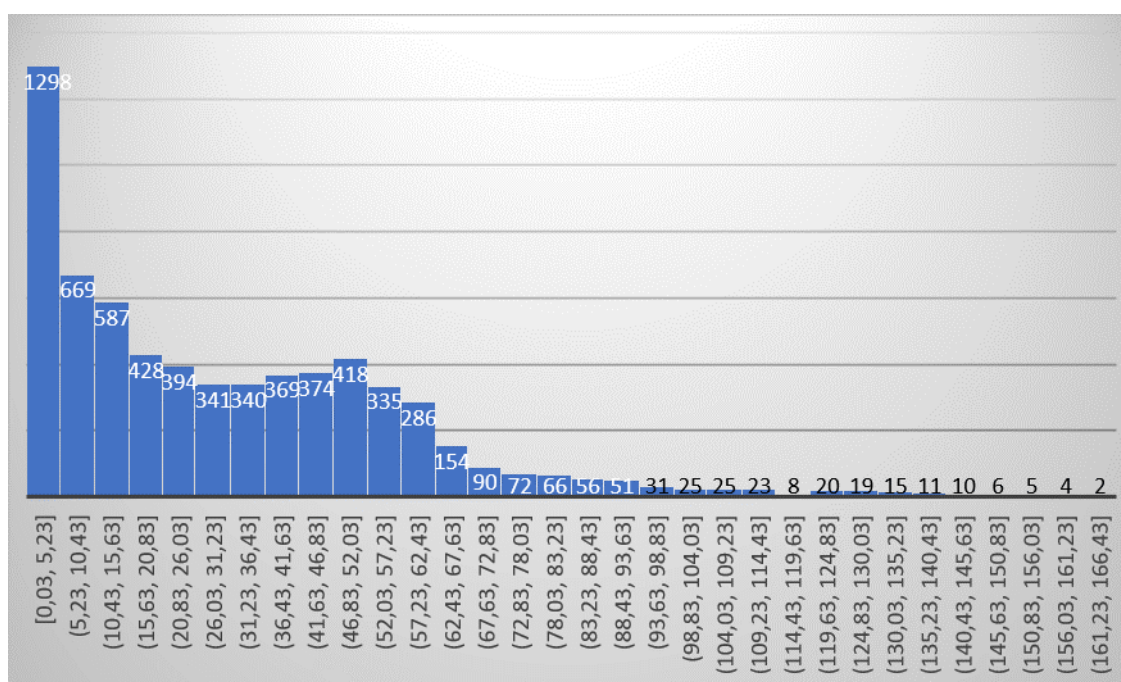


Ilustración 70. Histograma de frecuencias representando los pacientes tratados antes de registrar su diagnóstico en el periodo 2015-2019

En el histograma de frecuencias de la ilustración 71, se puede observar como la falta de diagnóstico al empezar el tratamiento se fue reduciendo entre los años 2015 y 2017, pero en 2019 sufre un aumento, con especial relevancia en los que inician tratamiento en el mismo año 2019.

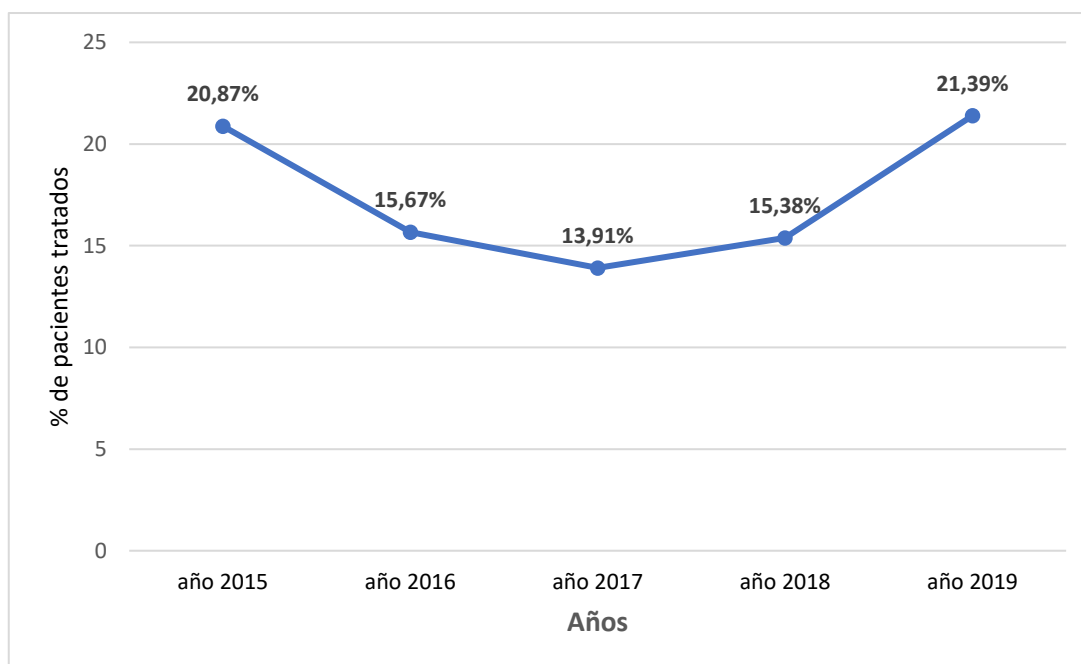


Ilustración 71. Porcentaje de pacientes tratados sin diagnóstico registrado en la historia de salud.

Si calculamos las DM que se diagnostican con retraso, respecto de los diagnósticos ya existentes de DM2 vemos que el porcentaje oscila entre 0,54% en el año 2018 y 1,13% en el año 2015, tabla 30.

Tabla 30. Porcentaje de pacientes diagnosticados de DM con retraso respecto de los conocidos

	Año 2015	Año 2016	Año 2017	Año 2018	Año 2019
Diagnósticos existentes de DM2	29371	30715	31791	32702	33184
Diagnósticos realizados con retraso	331	262	224	206	302
% Diagnósticos con retraso respecto diabetes diagnosticada previamente	1,13	0,85	0,70	0,63	0,91

4.5 TIEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO 2015 A 2019

Entre los años 2015 y 2019 previa a la instauración del tratamiento farmacológico, se diagnosticaron y registraron en la historia clínica 6527 pacientes. En la tabla 31 se presentan los diagnósticos anuales junto a otros estadísticos, se puede observar como a la mayoría de los pacientes (84,9%) se les instauró un tratamiento farmacológico el mismo día que se registra el diagnóstico, supuestamente junto con las recomendaciones higiénico dietéticas habituales.

Mientras que en torno a un 15% se mantuvieron durante un tiempo solo con las medidas higiénico dietéticas que se les explicaran y decidieran seguir.

Observando la evolución de la desviación standard calculada para los diferentes años, se observa una disminución en la dispersión de los datos al avanzar estos años, así como un menor tiempo medio para iniciar el tratamiento farmacológico, como se puede observar en la tabla 31 y en la ilustración 72.

Tabla 31. Tiempo en meses hasta establecer un tratamiento en los diagnosticados cuando el tiempo es mayor o igual a 0

Año Diagnóstico	N	Mín.	Mediana	Media	Desviación Standard	Máxim.	Diagnósticos Sin Prescribir Fármacos	Coincidencia Diag. Y Tto
2015	1398	0.0	0.0	2.8	9,8	71.2	242	1156 (82,7%)
2016	1410	0.0	0.0	2.1	7,9	57.9	201	1209 (85,7%)
2017	1386	0.0	0.0	1.7	6,0	44.8	221	1165 (84,1%)
2018	1163	0.0	0.0	1.1	4,2	34.1	165	998 (85,8%)
2019	1170	0.0	0.0	0.5	2,24	21.7	155	1015 (86,8%)
Total	6527	0.0	0.0	1.7	6,8	71.2	984	5543 (84,9%)

Los valores de los distintos años sobre el tiempo en meses, hasta establecer un diagnóstico de DM no tienen una distribución normal, como se puede deducir con el test de Shapiro-Wilk reproducido en la tabla 32.

Tabla 32. Resultados del test de Shapiro-Wilk sobre el tiempo en meses hasta establecer un tratamiento en los diagnosticados de DM cuando el tiempo es mayor o igual a 0

	Año 2015	Año 2016	Año 2017	Año 2018	Año 2019
W-stat	0,32266515	0,293598502	0,309333866	0,2859682	0,21438139
p-value	0	0	0	0	0
alpha	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
normal	no	no	no	no	no

Por lo que realizamos el test no paramétrico de Kruskal–Wallis encontrándose que existe una diferencia estadísticamente significativa en los tiempos transcurridos entre el diagnóstico y el tratamiento entre los 5 años de estudio ($p=0,002917266$) para $\alpha=0,05$.



Ilustración 72. Evolución del tiempo medio para instaurar tratamiento tras su diagnóstico.

Uno de los aspectos a tener en cuenta al tratar a los pacientes con DM2 es la edad. Para ver si existe relación entre la edad y el tiempo hasta que se prescribe medicación, realizamos una regresión lineal. No se encuentra evidencia significativa de dependencia del tiempo transcurrido entre el registro del diagnóstico y el tratamiento y la edad Tabla 33, siendo 5362 los casos del periodo en el que conocemos año de nacimiento y sexo

Tabla 33. Estudio de la relación entre la edad y el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento de la DM2

<i>Regresión Y=tiempo X=año nacimiento</i>	
Coeficiente de correlación múltiple	0,054345306
Coeficiente de determinación R ²	0,002953412
R ² ajustado	0,002767396
Error típico	7,18777207
Observaciones	5362

Si retiramos los pacientes tratados coincidiendo el registro de su primer diagnóstico de diabetes con la primera prescripción de antidiabéticos, tampoco encontramos dependencia entre el tiempo transcurrido y la edad, cuando conocemos estos datos, tabla 34

Tabla 34. Estudio de la relación entre la edad y el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento de la DM2 si no se realiza en el mismo día.

<i>Regresión Y=tiempo X año nacimiento</i>	
Coeficiente de correlación múltiple	0,15782975
Coeficiente de determinación R ²	0,02491023
R ² ajustado	0,02366966
Error típico	14,7265762
Observaciones	788

Extrayendo los casos en los que coincide el diagnóstico y la instauración del tratamiento (tiempo=0), podemos estudiar cómo se van prescribiendo estos a lo largo de los años.

Para comprobar si existe diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo en que tardan en tratarse farmacológicamente los hombres y las mujeres, utilizamos la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para muestras independientes, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos Tabla 35

Tabla 35. Estudio de la diferencia de tiempos en la prescripción entre mujeres y hombres mediante la U de Mann-Whitney con el tiempo 0 incluido.

Test de Mann-Whitney para dos muestras independientes			
	Tiempo sin Tto en meses Hombres	Tiempo sin Tto meses Mujeres	
count	2949	2413	
median	0	0	
rank sum	7863043,5	6515159,5	
U	3602668,5	3513268,5	
	Una cola	Dos colas	
U	3513268,5		
mean	3557968,5		
std dev	34729,52293	ties	
z-score	1,287074979	yates	
effect r	0,017576826		
p-norm	0,099034078	0,19806816	

Si retiramos los 2529 casos de tratamientos de tiempo 0 en hombres (85,75%) y los 2045 de tiempo 0 en mujeres (84%), podemos estudiar si existe diferencia en el tiempo de instaurar tratamientos si no se hacen en un primer momento, Tabla 36. En esta comparación sí se encuentra evidencia de diferencia estadísticamente significativa, presentando una media en el tiempo de instauración del tratamiento con medicamentos mayor en mujeres que en hombres.

Tabla 36. Estudio de la diferencia de tiempos en la prescripción entre mujeres y hombres mediante la U de Mann-Whitney con el tiempo 0 no incluido

Test de Mann-Whitney para dos muestras independientes			
	Tiempo sin Tto meses Hombres	Tiempo sin Tto meses Mujeres	
count	420	368	
median	5,016666667	7,466666667	
rank sum	156876	153990	
U	86094	68466	
	Una cola	Dos colas	
U	68466		
mean	77280		
std dev	3187,484218		
z-score	2,765033298		
effect r	0,098500233		
p-norm	0,002845849	0,005691699	
p-exact	-2,76957E-07	-5,53913E-07	
p-simul	0,0027	0,0048	

Para ver gráficamente e intuitivamente como se instauran los tratamientos farmacológicos, construimos histogramas de frecuencias de los 5 años de estudio.

El histograma de frecuencias del año 2015, nos confirma que, es en el primer intervalo, de los 9 que se han establecido, que se encuentra entre 0,03 y 3,03 meses donde más tratamientos se instauran, 85 de los 242 lo que corresponde a 35,12%, cuando no se ha hecho ya de forma inmediata, seguido del segundo intervalo con 23 prescripciones que corresponde al 9,5%, por tanto existen 134 pacientes (55,78%) que se mantienen con las medidas higiénico dietéticas que le recomiendan y decide realizar más de 6 meses, entre ellos 19 pacientes superan los dos años hasta instaurarles el tratamiento ilustración 73

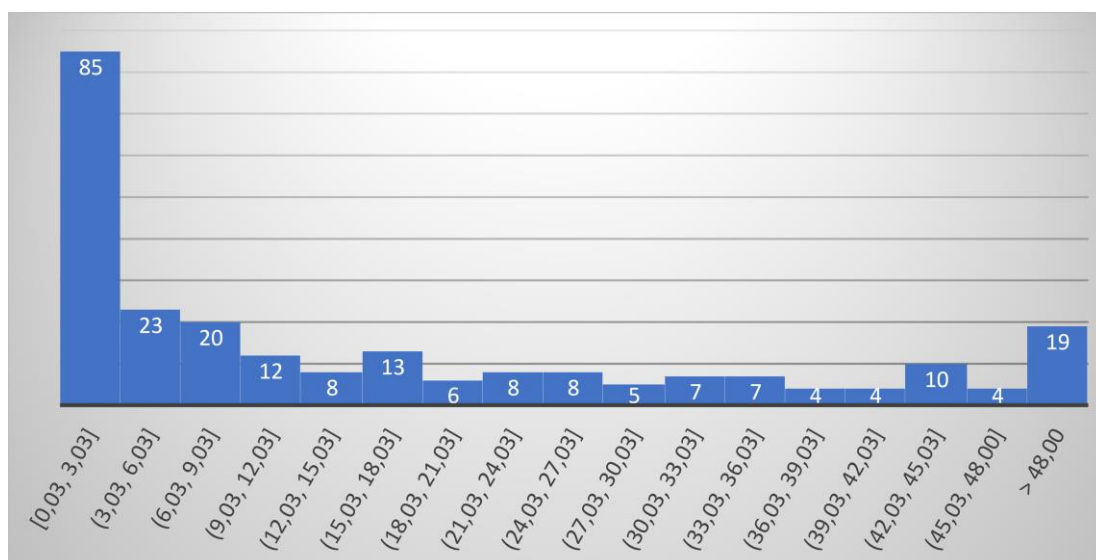


Ilustración 73. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2015 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 1156 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento

El histograma de frecuencias del año 2016, también muestra que, en el primer intervalo, de los 17 establecidos, que comprende entre 0,03 y 3,03 meses, es donde más tratamientos se instauran 76 de los 201 lo que representa un 37,81%, cuando no se ha hecho ya de forma inmediata tras el diagnóstico. En el segundo intervalo que llega hasta los seis meses, encontramos 14 pacientes, por tanto 90 pacientes reciben tratamiento entre los 0,03 y los 6,03 meses, postponiendo el inicio de la toma de medicamentos para la DM2 en el resto según ilustración 74.

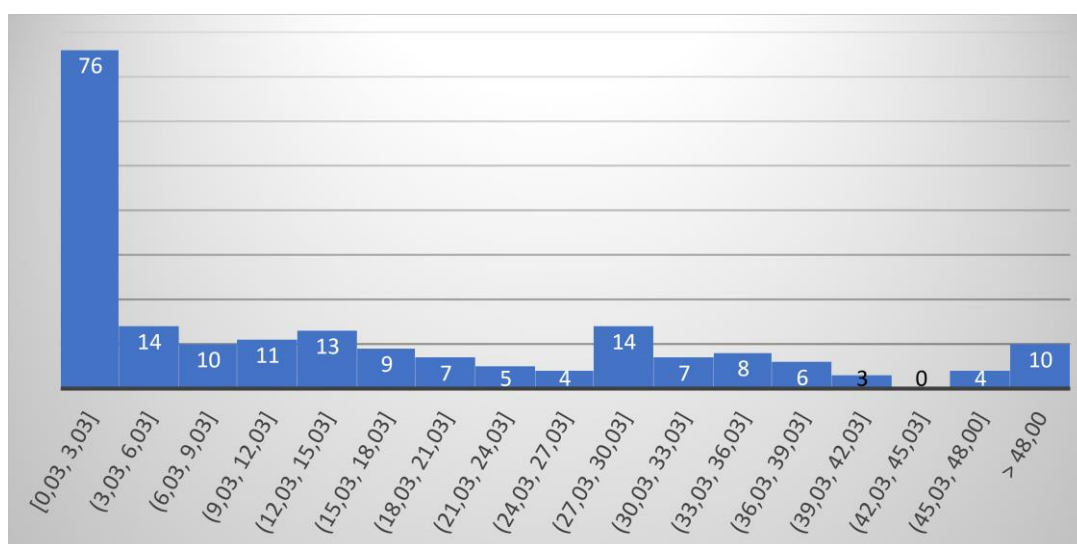


Ilustración 74. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2016 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 1209 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento

En el histograma de frecuencias del año de diagnóstico 2017, aumenta el porcentaje de tratados tras el diagnóstico en su primer intervalo siendo 93 pacientes sobre un total de 221

representando un 42,8% y 22 en el segundo intervalo (3,03-6,03) lo que corresponde a 9,95%, es decir que entre un día y seis meses se tratan el 52,03% de los pacientes y el 48% superan este tiempo y ninguno llega a los 4 años. Ilustración 75.

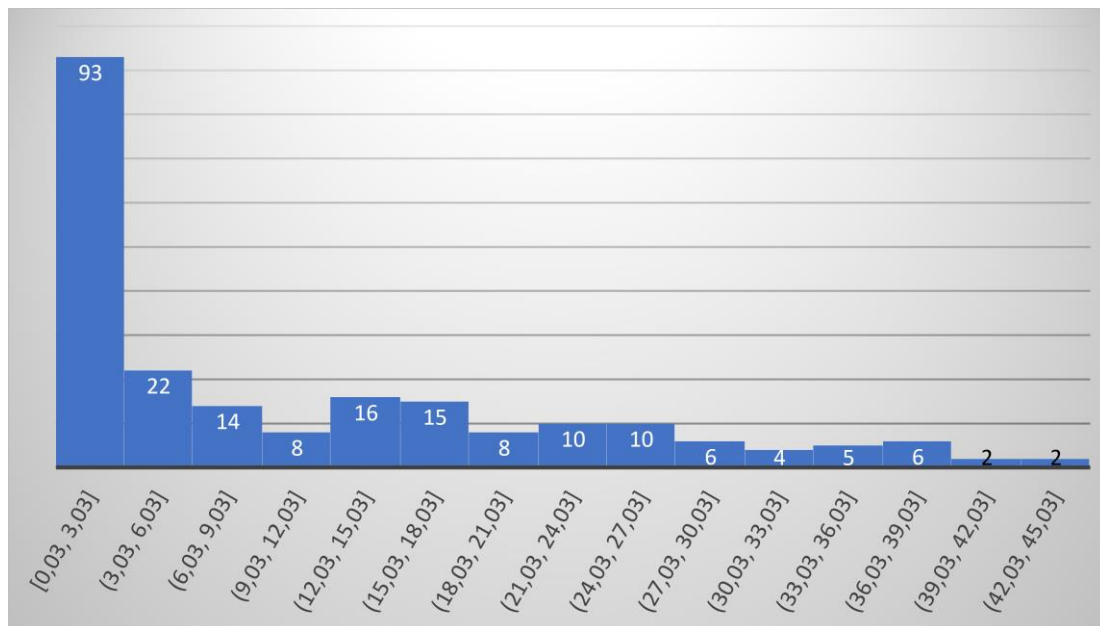


Ilustración 75. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2017 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 1165 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento

En el histograma de frecuencias de los diagnosticados en año 2018 se observa que en el primer intervalo de tiempo (0,03-3,03 meses) son 79 de 165 (45%) los pacientes tratados y en el segundo intervalo (3,03-6,03) fueron 14 (8%) es decir que entre el primer día tras el diagnóstico y el primer semestre se tratan el 53% de los pacientes y el 47% se demoran más tiempo, permaneciendo mientras tanto con las medidas higiénico dietéticas que les hayan recomendado y ellos decidieran realizar pero sin superar los 3 años y un día entre diagnóstico y tratamiento, ilustración 76.

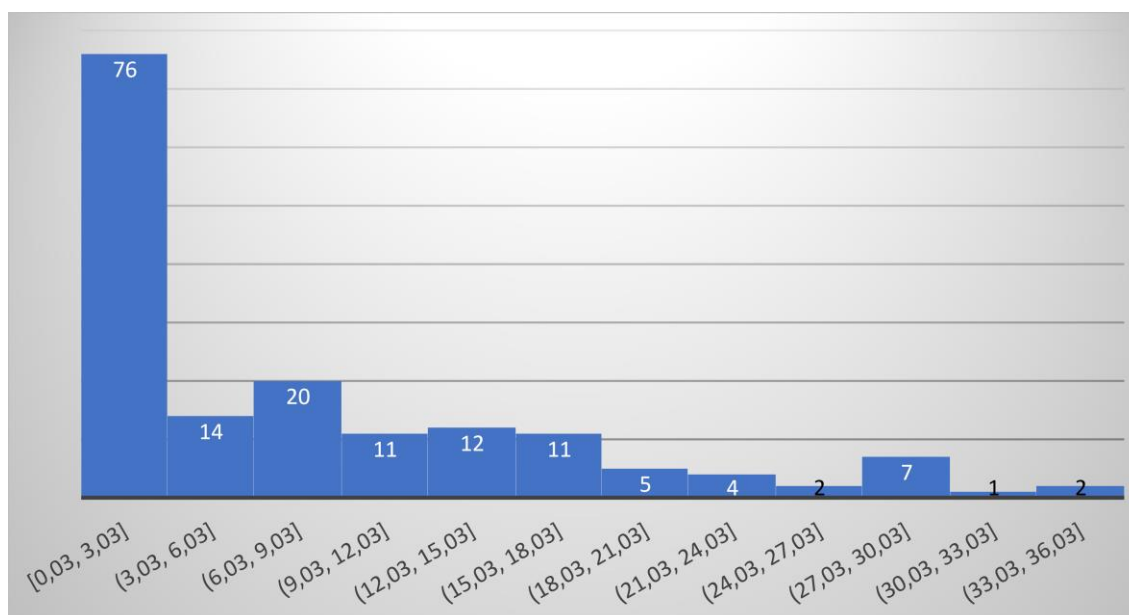


Ilustración 76. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2018 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 998 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento

En 2019 se instauraron, descontando los pacientes tratados junto al diagnóstico o previo a este, 155 tratamientos en pacientes. De ellos 108 (69,68%) se les prescribió entre un día y tres meses y 13 (8,39%) entre tres meses y seis meses tras el diagnóstico, es decir que el 78% de los pacientes no superan el medio año sin tener que llevar tratamiento. Se observa que el 100% de los pacientes disponen de tratamiento antes de los dos años como se muestra en la ilustración 77.

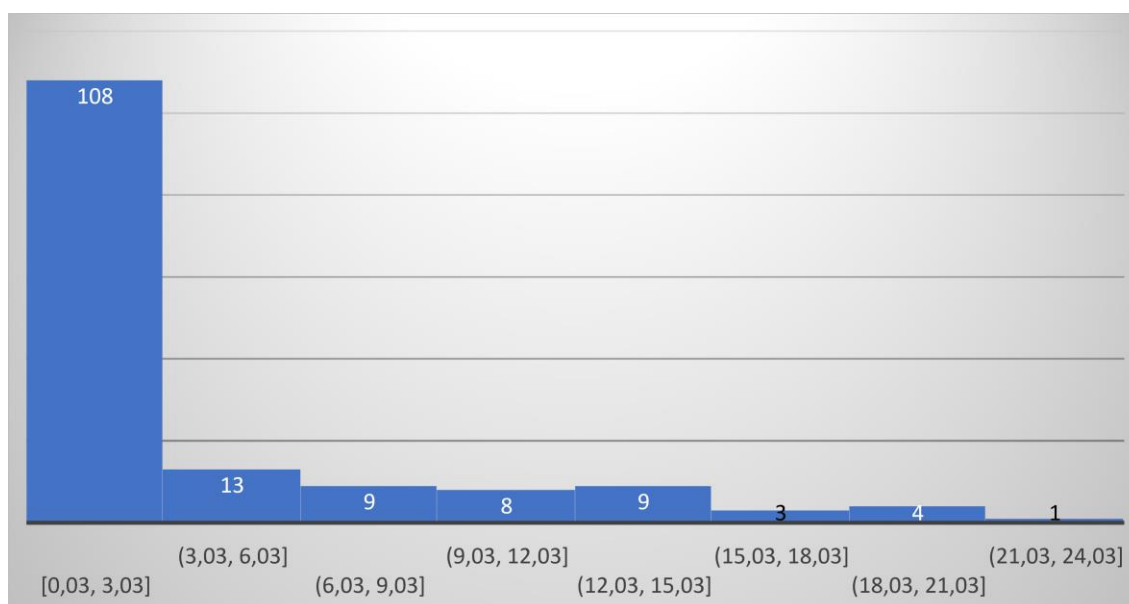


Ilustración 77. Tiempo en meses transcurrido en los pacientes diagnosticados en 2019 hasta la instauración del tratamiento, quitando los 1015 valores en que coinciden diagnóstico y tratamiento

Se representa en las ilustraciones 78 y 79 mediante curvas de supervivencia, el tiempo que tardan los médicos en prescribir un tratamiento farmacológico a sus pacientes después de registrar el diagnóstico. Se han realizado las ilustraciones en el caso de los pacientes a los que no se les instaure en el mismo día el tratamiento, en ambos sexos conjuntamente y en hombres y en mujeres. Observamos como la pendiente inicialmente muy negativa, se suaviza conforme pasan los meses, con lo que se comprueba que los pacientes no tratados cada vez tienen menos probabilidad respecto al tiempo de que los traten, hasta que a los 71,2 meses ya se encuentran todos con tratamiento farmacológico (71,2 en hombres y 70,97 en mujeres). Se observa que son curvas muy semejantes.

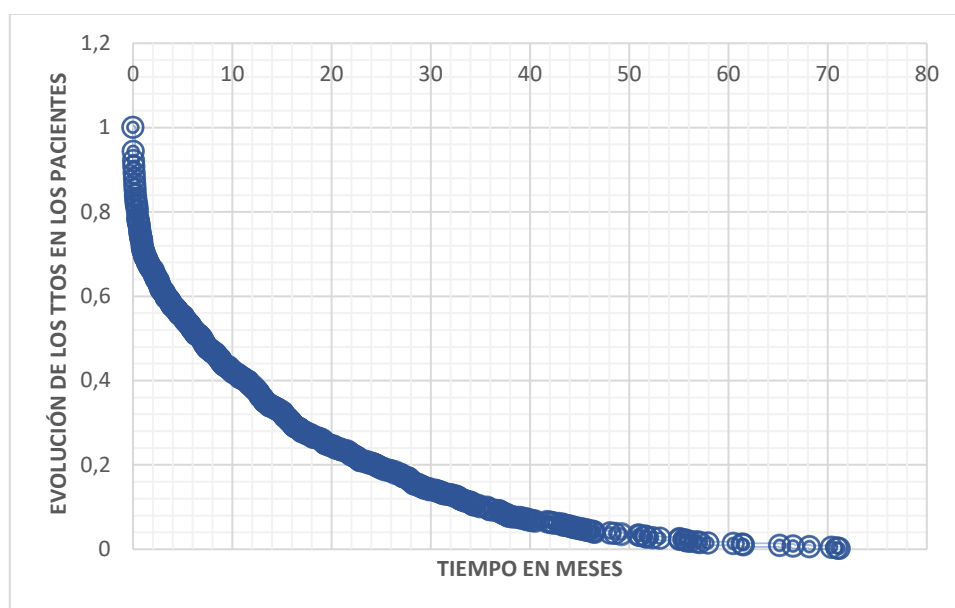


Ilustración 78. Probabilidad de prescripción de tratamiento con el transcurso de los meses para los pacientes con DM2 tras el diagnóstico, cuando no se hace en el mismo día

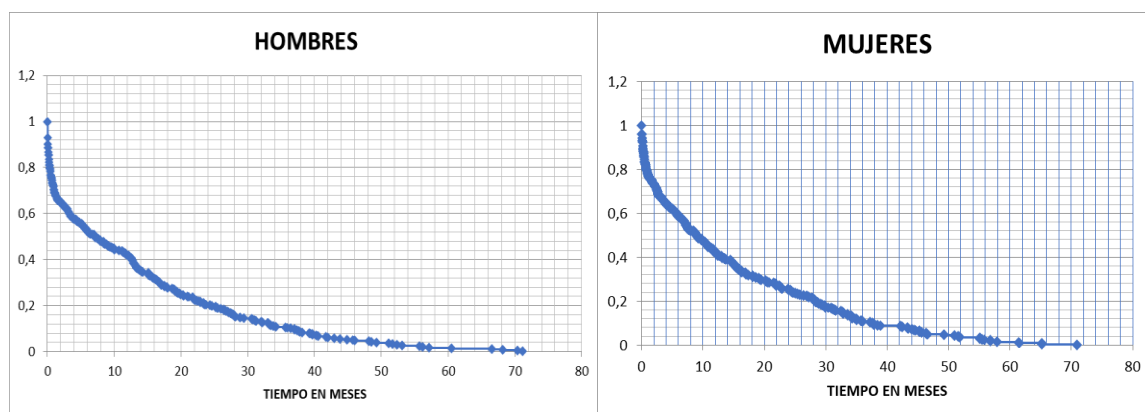


Ilustración 79. Probabilidad de prescripción de tratamiento con el transcurso de los meses para los pacientes con DM2 tras el diagnóstico, cuando no se hace en el mismo día según sexo.

Se ha estudiado los últimos valores de HbA1c que tienen los pacientes antes de instaurarles el tratamiento representándose en el histograma de la ilustración 80, en él se puede observar que se instauran tratamientos por debajo de los criterios de diabetes, sin poder tener en cuenta posibles valores de glucemia basal por no figurar en la base de datos, otros se instauran en fase de prediabetes (HbA1c: 5,7–6,4%) y la mayoría ya con cifras de HbA1c correspondientes a diabetes según la ADA (HbA1c≥6,5%), superando en algunos casos el 12%. Ilustración 80.

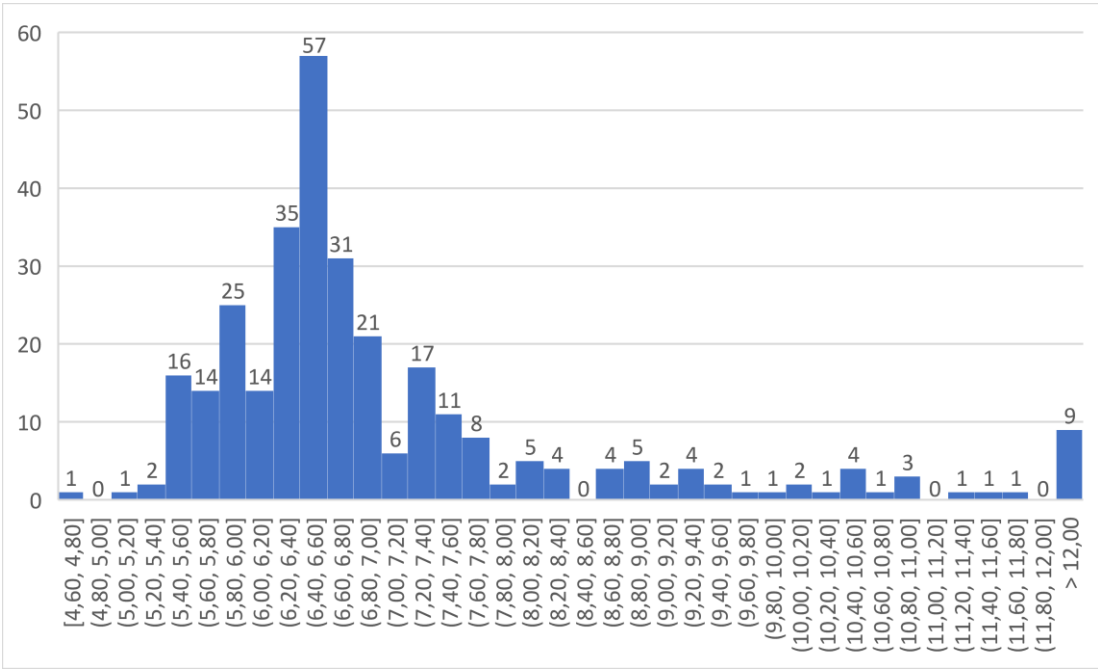


Ilustración 78. Histograma de frecuencias mostrando los valores de la HbA1c a las que se les pone tratamiento a los pacientes con DM2

Para ver si existe relación entre los valores de HbA1c y el tiempo que tardaron en instaurar el tratamiento, se estudió mediante el test de Shapiro-Wilk la normalidad de las variables, tablas 37 y 38 encontrándose que no se distribuyen de forma normal.

Tabla 37. Estudio de la normalidad de la distribución de la variable HbA1c

Test de Shapiro-Wilk para la HbA1c	
W-stat	0,893460024
p-value	5,65104E-14
alpha	0,05
normal	no

Tabla 38. Estudio de la normalidad de la distribución de la variable tiempo

Test de Shapiro-Wilk para el tiempo	
W-stat	0,614435372
p-value	0
alpha	0,05
normal	no

Como se puede observar en la tabla 39 se ha realizado posteriormente el test no paramétrico de Spearman entre ambas variables, encontrándose una débil correlación entre ellas como también se puede apreciar en el Ilustración 81, donde se muestra un gráfico de dispersión.

Tabla 39. Test no paramétrico de Spearman entre HbA1c y tiempo

Correlation Coefficients	
Pearson	-0,295577378
Spearman	-0,461108639
Kendall	-0,326762236

Spearman's coefficient (test)	
Alpha	0,05
Tails	1
rho	-0,461108639
t-stat	-26,25649799
p-value	0

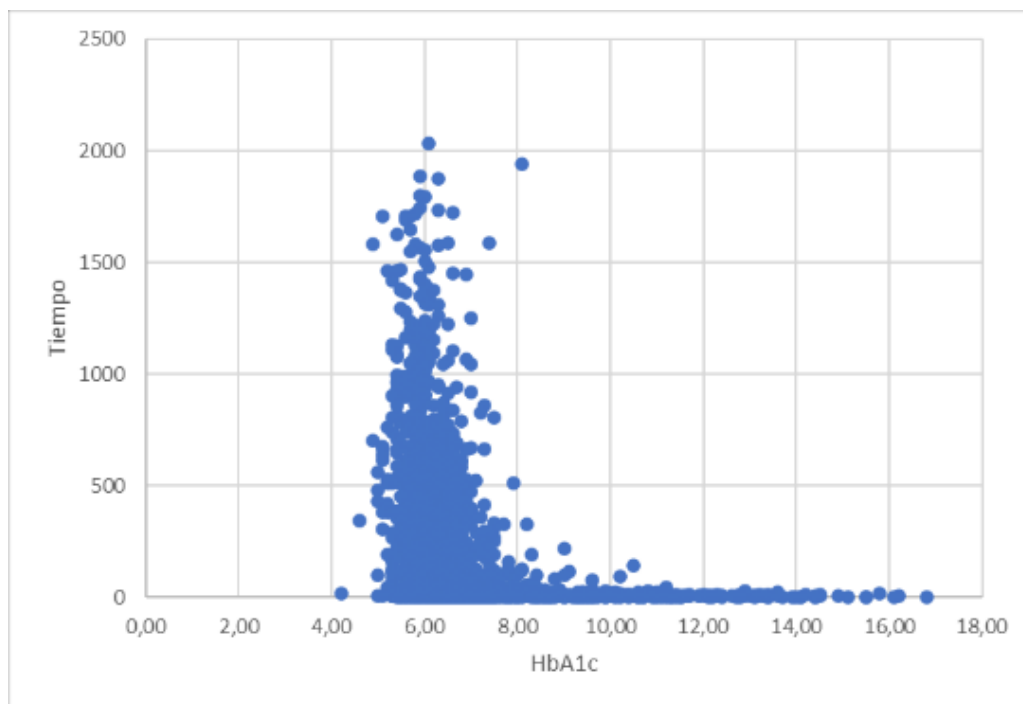


Ilustración 79. Representación de la dispersión del tiempo en que se tarda en prescribir tratamientos farmacológicos en relación con los valores de HbA1c en el periodo 2015-2019

También se ha estudiado por separado la relación entre los valores de HbA1c y tiempo en iniciar el tratamiento farmacológico teniendo en cuenta el sexo.

La distribución de las variables tampoco tiene una distribución normal en los hombres tabla 40.

Tabla 40. Estudio de la normalidad de la distribución de la HbA1c y el tiempo en los hombres

Shapiro-Wilk Test		
	<i>HbA1c</i>	<i>Tiempo</i>
W-stat	0,763992481	0,605510051
p-value	0	0
alpha	0,05	0,05
normal	no	no

También mediante el test de Spearman se comprueba una débil correlación entre las variables HbA1c y tiempo en los hombres Tabla 41.

Tabla 41. Test no paramétrico de Spearman entre HbA1c y tiempo en hombres

Correlation Coefficients	
Pearson	-0,30553096
Spearman	-0,47041096
Kendall	-0,33471143
Spearman's coefficient test	
Alpha	0,05
Tails	1
rho	-0,47041096
t-stat	-19,4991926
p-value	0

A continuación, se muestra la ilustración 82, en la que se muestra una dispersión viéndose de aspecto similar a la anterior

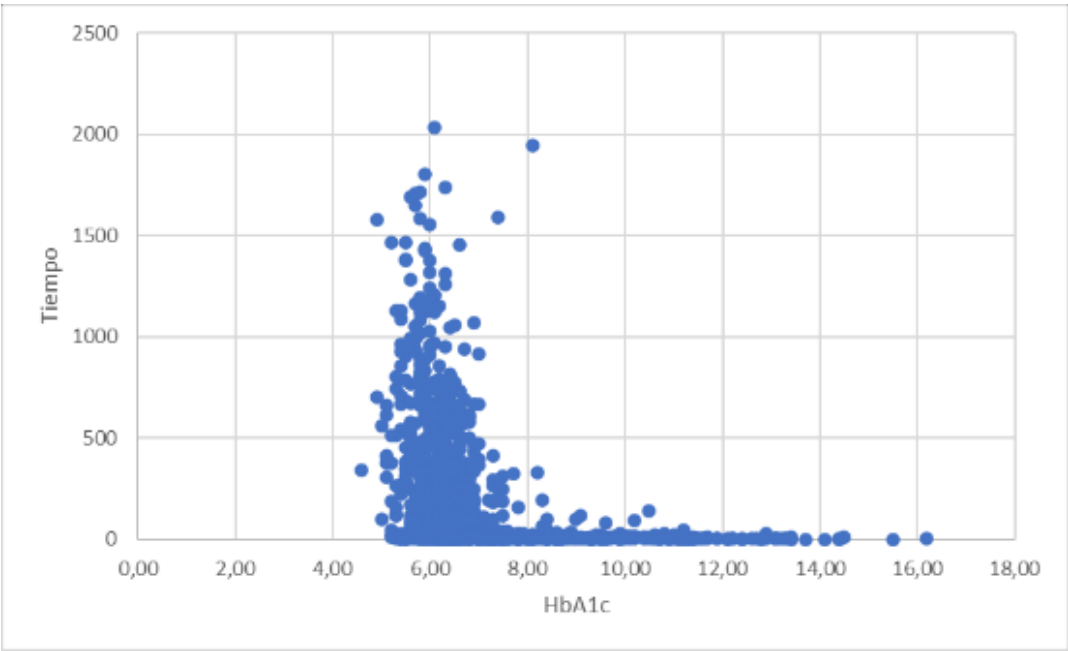


Ilustración 80. Puntos de dispersión entre HbA1c y tiempo en hombres.

Los valores de HbA1c y el tiempo entre determinación de la HbA1c y el poner tratamiento, no siguen una distribución normal en las mujeres, como se observa en la tabla 42.

Tabla 42. Estudio de la normalidad de la distribución de la HbA1c y el tiempo en las mujeres

Shapiro-Wilk Test		
	<i>HbA1c</i>	<i>Tiempo</i>
W-stat	0,680002979	0,629663744
p-value	0	0
alpha	0,05	0,05
normal	no	no

Como en los hombres, en las mujeres se estudia la correlación entre las variables mediante el test de Spearman y se comprueba también una débil correlación entre las variables Tabla 43

Tabla 43. Test no paramétrico de Spearman entre HbA1c y tiempo en mujeres

Correlation coefficients	
Pearson	-0,2807207
Spearman	-0,45051294
Kendall	-0,31831135
Spearman's coefficient test	
Alpha	0,05
Tails	1
rho	-0,45051294
t-stat	-17,2976324
p-value	0

Se muestra en la ilustración 83, la dispersión de la relación entre las dos variables HbA1c y tiempo en mujeres, viéndose también un aspecto similar a la anterior.

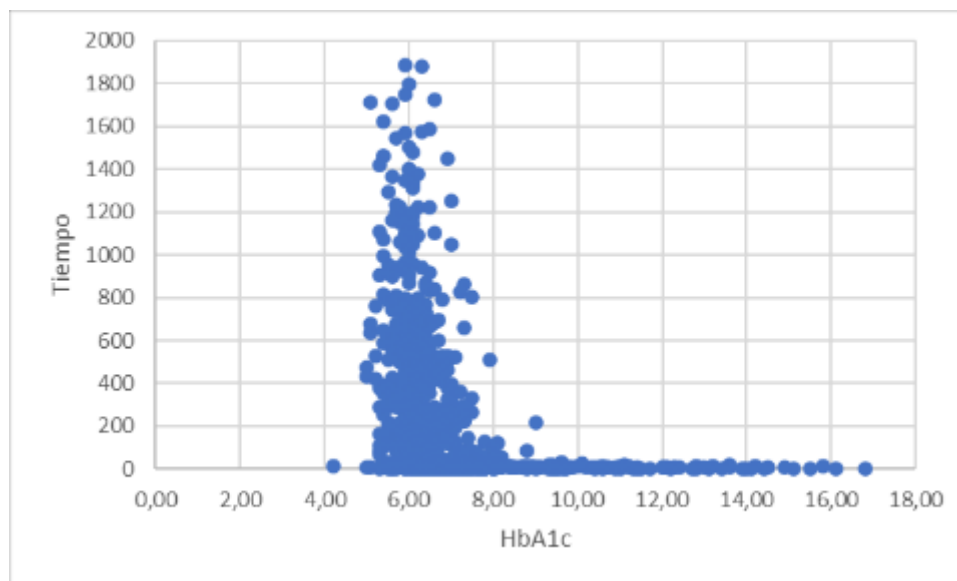


Ilustración 81. Puntos de dispersión entre HbA1c y tiempo en mujeres

Si comparamos los tiempos entre hombres y mujeres no encontramos significación estadística que nos indique la existencia de una diferencia en el tiempo que se tarda en prescribir el primer tratamiento farmacológico para la DM2, tabla 44.

Tabla 44. Estudio de la diferencia en el tiempo de prescripción entre hombres y mujeres.

Mann-Whitney Test for Two Independent Samples		
	Hombres	Mujeres
count	1340	1177
median	13	14
rank sum	1651890	1517013
U	823760	753420
	one tail	two tail
U	753420	
mean	788590	
std dev	18169,8446	ties
z-score	1,93559718	yates
effect r	0,03858099	
p-norm	0,02645853	0,05291706
p-exact	N/A	N/A
p-simul	N/A	N/A

Si comparamos los tiempos que se tarda en prescribir tratamiento con cifras de HbA1c inferiores a los criterios diagnósticos de la ADA para Diabetes ($HbA1c < 6.5$), frente a los que corresponden a pacientes con criterios diagnósticos ($HbA1c > 6.5$), encontramos diferencia estadísticamente significativa utilizando la prueba no paramétrica U de Mann Whitney, tabla 45.

Tabla 45. Prueba U de Mann Whitney comparando tiempos de inicio de la prescripción en pacientes con HbA1c < 6,5 frente a los pacientes con HbA1c ≥ 6,5

Mann-Whitney Test for Two Independent Samples		
	Resta fecha tratamiento-fecha HbA1c ≥ 6,5	Resta fecha tratamiento-fecha HbA1c < 6,5
count	1353	1367
median	9	67
rank sum	1478027	2222533
U	1287505	562046
	one tail	two tail
U	562046	
mean	924775,5	
std dev	20453,40364	ties
z-score	17,73440775	yates
effect r	0,340041746	
p-norm	0	0

4.6 MOTIVOS PARA EL INICIO CON DISTINTAS PAUTAS FARMACOLÓGICAS

4.6.1 INFLUENCIA DE LA HbA1c EN LA PAUTA DE INICIO DEL TRATAMIENTO

Aunque el diagnóstico de DM2 se realiza mediante la interpretación de diversos parámetros clínicos y analíticos tales como los síntomas propios de la hipoglucemia, la glucemia basal y postprandial y la HbA1c, la HbA1c es el parámetro más empleado en el seguimiento del control de la diabetes siendo utilizado por los facultativos para introducir los tratamientos.

Se ha comparado el tratamiento farmacológico instaurado por primera vez con los valores de HbA1c obtenido en los treinta días anteriores a iniciarlo, por tanto, se han seleccionado los 2491 pacientes que contaban con dicha determinación.

El tratamiento inicial en la DM2, se ha dividido en tres posibilidades, Inicio solo con metformina, otros tratamientos en monoterapia o en combinación de metformina y otros tratamientos.

Para hacer dicha comparación primeramente se ha comprobado la normalidad de distribución de las tres muestras, a través del test de Shapiro-Wilk Tabla 46, encontrándose que no tienen una distribución normal

Tabla 46. Estudio de la normalidad de las muestras a través del test de Shapiro-Wilk

Shapiro-Wilk Test	Metformina	Metformina y otro	Otros (Monoterapia)
W-stat	0,770579264	0,896105277	0,803100473
p-value	0	2,58016E-13	0
alpha	0,05	0,05	0,05
normal	no	no	no

Por lo que se ha utilizado el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para comprobar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre las tres muestras al rechazar la hipótesis nula de no diferencia entre ellas tabla 47, comprobándose que sí existe diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 47. Test de Kruskal-Wallis mostrando diferencia significativa entre las muestras

Kruskal-Wallis Test				
	Metformina	Metformina y otro	Otros (monoterapia)	
median	6,4	7,4	6,6	
rank sum	2250737,5	502485,5	350563	
count	1929	294	268	2491
r ² /n	2626137529	858815230,3	458561257,3	3943514017
H-stat				147,297515
H-ties				147,60327
df				2
p-value				8,8789E-33
alpha				0,05
sig				yes

A continuación, en la figura 84, se muestra mediante un gráfico de cajas y bigotes la distribución de los datos correspondientes a las tres formas de iniciar el tratamiento, en los dos casos de monoterapia aparecían datos atípicos y ninguno en el de la combinación de metformina con otro principio activo. En la tabla 48 se recogen los valores de la ilustración.

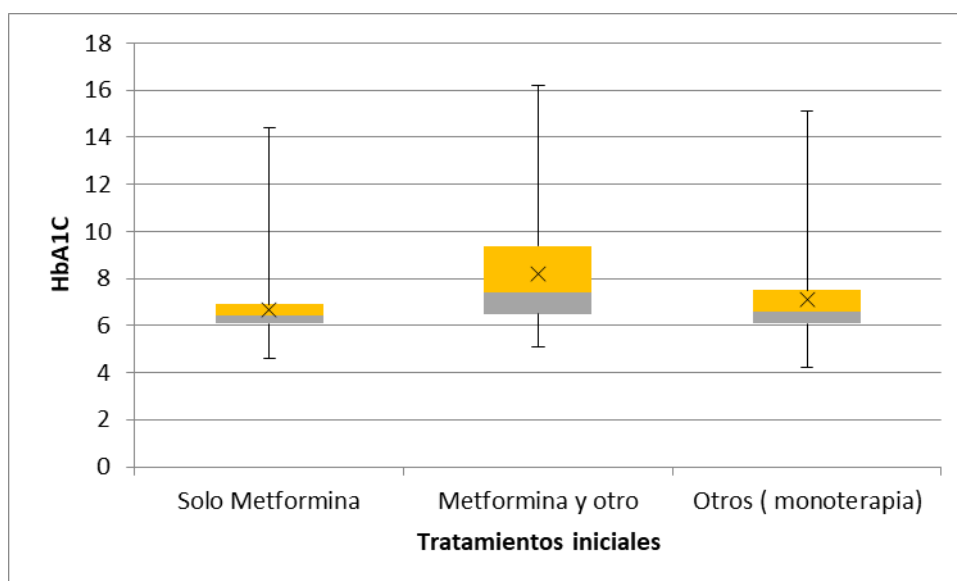


Ilustración 82. Diagrama de cajas y bigotes de las tres pautas estudiadas

Tabla 48. Descriptiva de la gráfica anterior de cajas y bigotes sobre las tres pautas de tratamiento.

	Metformina	Metformina y otro	Otros (monoterapia)
Min	4,6	5,1	4,2
Q1-Min	1,5	1,4	1,9
Med-Q1	0,3	0,9	0,5
Q3-Med	0,5	1,975	0,9
Max-Q3	7,5	6,825	7,6
Mean	6,64836703	8,183061224	7,090335821

La diferencia entre las tres formas de tratamiento se ha estudiado mediante las pruebas de Mann-Whitney que se muestran en la tabla 49 para dos muestras independientes, comprobándose que existen diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Si observamos las medias y las medianas se aprecia que cuando las HbA1c son más bajas se prescribe como primer tratamiento metformina solo, cuando nos encontramos con una media y mediana superior se prescribe otro fármaco en monoterapia y cuando aún se eleva más, se salta a la prescripción con biterapia de metformina y otro fármaco tabla 49.

Tabla 49. Estudio de la diferencia de tres formas de tratamiento inicial de la DM2 en función de la HbA1c

Pruebas de Mann-Whitney		
	Metformina	Metformina y otro p.a.
count	1929	294
median	6,4	7,40
rank sum	2021094	450882
U	407517	159609

	one tail	two tail
U	159609	
mean	283563	
std dev	10240,73521	ties
z-score	12,10396495	yates
effect r	0,256718949	
p-norm	0	0
p-exact	N/A	N/A
p-simul	N/A	N/A
	Metformina	Otros p.a. (monoterapia)
count	1929	268
median	6,4	6,6
rank sum	2091128,5	323374,5
U	287328,5	229643,5
	one tail	two tail
U	229643,5	
mean	258486	
std dev	9718,850969	ties
z-score	2,967634764	yates
effect r	0,063313369	
p-norm	0,001500503	0,003001007
p-exact	N/A	N/A
p-simul	N/A	N/A
	Metformina y otro	Otros (monoterapia)
count	294	268
median	7,40	6,6
rank sum	94968,5	63234,5
U	27188,5	51603,5
	one tail	two tail
U	27188,5	
mean	39396	
std dev	1922,003915	ties
z-score	6,351183732	yates
effect r	0,267908516	
p-norm	1,06832E-10	2,13664E-10
p-exact	7,01959E-11	1,40392E-10
p-simul	N/A	N/A

Queremos estudiar si la instauración de los tres tipos de tratamientos está relacionada con los valores de la HbA1c últimos conocidos antes de la prescripción, en este caso en **hombres**. Estudiamos para ello primeramente la normalidad de las tres muestras y se concluye que no siguen una distribución normal ninguna de ellas Tabla 50

Tabla 50. Estudio de la normalidad de la distribución de las tres muestras de tratamientos a través del test de Shapiro-Wilk

Shapiro-Wilk Test			
	<i>Metformina sola</i>	<i>Metformina y otro</i>	<i>Otros (monoterapia)</i>
W-stat	0,771993823	0,874682314	0,8368512
p-value	0	4,80169E-09	3,05223E-10
alpha	0,05	0,05	0,05
normal	no	no	no

La prueba de Kruskal-Wallis, tabla 51, nos indica que existe una diferencia significativa en la instauración de los tratamientos en relación con los valores previos obtenidos de HbA1c en hombres.

Tabla 51. Test de Kruskal-Wallis mostrando diferencia significativa entre las muestras en hombres

Kruskal-Wallis Test				
	Metformina sola	Metformina y otro	Otros (monoterapia)	
median	6,5	7,2	6,5	
rank sum	634359	107735	76466	
count	1029	129	121	1279
r²/n	391070302,1	89975428,1	48322720,3	529368451
H-stat				40,2417698
H-ties				40,3221497
df				2
p-value				1,7545E-09
alpha				0,05
sig				yes

La representación gráfica de la figura 85, mediante un diagrama de cajas y bigotes y su tabla asociada 52 nos sugieren entre cuales están las diferencias.

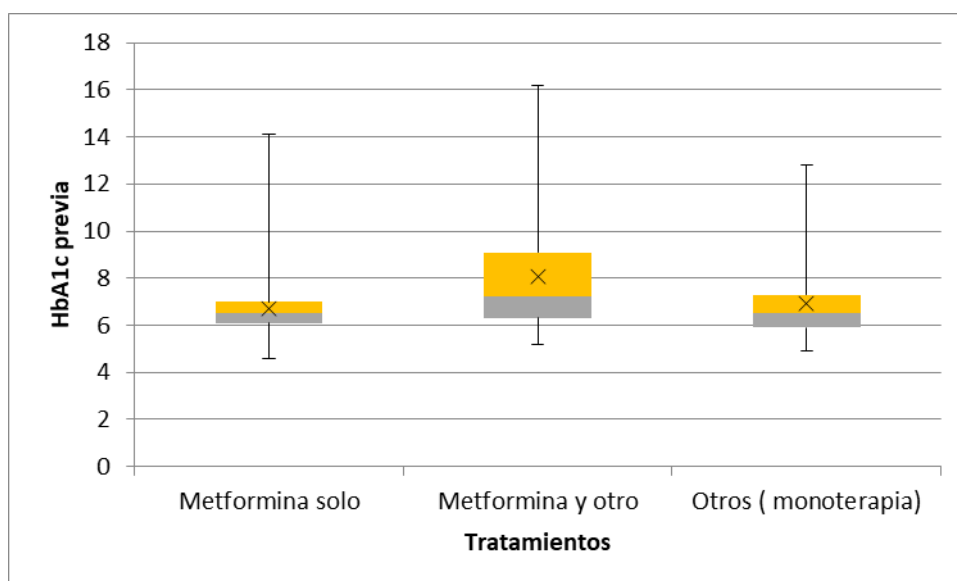


Ilustración 83. Diagrama de cajas y bigotes de las tres pautas estudiadas en hombres

Tabla 52. Descriptiva de la ilustración 85 sobre las tres pautas de tratamiento en hombres.

	Metformina sola	Metformina y otro p.a.	Otros (monoterapia)
Min	4,6	5,2	4,9
Q1-Min	1,5	1,1	1
Med-Q1	0,4	0,9	0,6
Q3-Med	0,5	1,9	0,8
Max-Q3	7,1	7,1	5,5

Para comprobar mediante pruebas estadísticas estas diferencias utilizamos la prueba de Mann Whitney para muestras independientes en hombres. Se muestra que sí existe diferencia estadísticamente significativa entre la instauración de metformina sola y metformina con otro principio activo, no se encuentra evidencia de diferencia estadísticamente significativa entre metformina y otro tratamiento diferente de metformina en monoterapia y sí que existe diferencia en la introducción de metformina con otro principio activo y otro principio activo solo

Tabla 53

Tabla 53. Estudio de la diferencia de tres formas de tratamiento inicial de la DM2 en función de la HbA1c en hombres

Pruebas de Mann-Whitney		
	Metformina sola	Metformina y otro p.a.
count	1029	129
median	6,5	7,2
rank sum	573477,5	97583,5
U	89198,5	43542,5

	one tail	two tail
U	43542,5	
mean	66370,5	
std dev	3576,716244	ties
z-score	6,38225077	yates
effect r	0,187551087	
p-norm	8,7252E-11	1,74504E-10
p-exact	N/A	N/A
p-simul	N/A	N/A
	Metformina sola	Otros (monoterapia)
count	1029	121
median	6,5	6,5
rank sum	590816,5	71008,5
U	63627,5	60881,5
	one tail	two tail
U	60881,5	
mean	62254,5	
std dev	3451,837853	ties
z-score	0,397614273	yates
effect r	0,011725005	
p-norm	0,345457269	0,690914537
p-exact	N/A	N/A
p-simul	N/A	N/A
	Metformina y otro	Otros (monoterapia)
count	129	121
median	7,2	6,5
rank sum	18536,5	12838,5
U	5457,5	10151,5
	one tail	two tail
U	5457,5	
mean	7804,5	
std dev	571,1583242	ties
z-score	4,108317958	yates
effect r	0,259832842	
p-norm	1,99276E-05	3,98551E-05
p-exact	1,71266E-05	3,42533E-05
p-simul	N/A	N/A

Por tanto, en los hombres no hay diferencia siempre que sea un solo tratamiento, pero si de un tratamiento a dos tratamientos compuestos por metformina y otro principio activo

Vamos a estudiar cómo se instauran en las mujeres los tratamientos en función de los valores de HbA1c previa a la introducción de estos.

Tabla 54. Estudio de la normalidad de las muestras a través del test de Shapiro-Wilk

Shapiro-Wilk Test			
	<i>Solo Metformina</i>	<i>Metformina y otro</i>	<i>Otros (monoterapia)</i>
W-stat	0,77919226	0,83934715	0,77558421
p-value	0	1,5861E-09	1,4266E-13
alpha	0,05	0,05	0,05
normal	no	no	no

Para comprobar si existe evidencia de diferencia estadísticamente significativa en mujeres en la instauración de tratamientos en función de los valores de HbA1c utilizamos la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Tabla 55. Test de Kruskal-Wallis mostrando diferencia significativa entre las muestras en mujeres

Kruskal-Wallis Test				
	Metformina	Metformina y otro p.a.	Otros (monoterapia)	
median	6,4	7	6,6	
rank sum	488036	83768,5	93476,5	
count	900	109	144	1153
r^2/n	264643485,9	64377629,29	60679555,92	389700671
H-stat				52,6111591
H-ties				52,7438972
df				2
p-value				3,5222E-12
alpha				0,05
sig				yes

La representación gráfica de la ilustración 86, mediante un diagrama de cajas y bigotes y su tabla 55 asociada nos sugieren entre cuales están las diferencias en las muestras de tratamientos en mujeres.

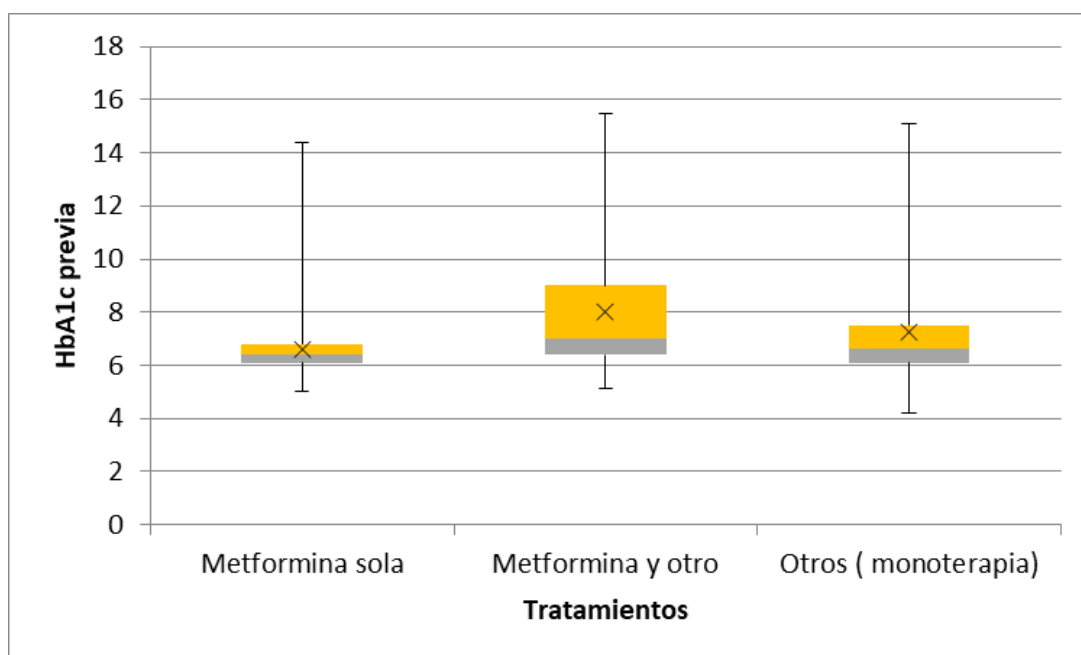


Ilustración 84. Diagrama de cajas y bigotes de las tres pautas estudiadas en mujeres.

Tabla 56. Descriptiva de la ilustración 86 sobre las tres pautas de tratamiento en mujeres.

	Metformina sola	Metformina y otro	Otros (monoterapia)
Min	5	5,1	4,2
Q1-Min	1,1	1,3	1,9
Med-Q1	0,3	0,6	0,5
Q3-Med	0,4	2	0,9
Max-Q3	7,6	6,5	7,6

Como se deduce a continuación, hay diferencia estadísticamente significativa en mujeres entre todos los tratamientos en función de la HbA1c, de forma que a menor HbA1c les prescriben metformina sola, en caso de ser mayor otro tratamiento y si es superior aún les instauran la combinación de metformina más otra, tabla 57.

Tabla 57. Estudio de la diferencia de tres formas de tratamiento inicial de la DM2 en función de la HbA1c en mujeres

Mann-Whitney Test for Two Independent Samples		
	Metformina sola	Metformina y otro
count	900	109
median	6,4	7
rank sum	435173,5	74371,5
U	68376,5	29723,5

	one tail	two tail
U	29723,5	
mean	49050	
std dev	2869,534104	ties
z-score	6,734891206	yates
effect r	0,212023989	
p-norm	8,20266E-12	1,64053E-11
p-exact	N/A	N/A
p-simul	N/A	N/A
	Metformina y otro	Otros (monoterapia)
count	109	144
median	7	6,6
rank sum	15392	16739
U	6299	9397
	one tail	two tail
U	6299	
mean	7848	
std dev	576,0728131	ties
z-score	2,688028258	yates
effect r	0,168994889	
p-norm	0,003593766	0,007187531
p-exact	0,003534862	0,007069723
p-simul	N/A	N/A
	Metformina sola	Otros (monoterapia)
count	900	144
median	6,4	6,6
rank sum	458312,5	87177,5
U	76737,5	52862,5
	one tail	two tail
U	52862,5	
mean	64800	
std dev	3354,61517	ties
z-score	3,55838133	yates
effect r	0,11012914	
p-norm	0,00018657	0,000373147
p-exact	N/A	N/A
p-simul	N/A	N/A

A continuación, se presenta en la tabla 58 la elección del tratamiento de inicio en función de la HbA1c que hemos estudiado anteriormente

Tabla 58. Orden de elección del tratamiento de inicio en DM2

	1ª Elección	2ª Elección	3ª Elección
Sin distinción de sexo	Metformina	Otra molécula sola	Metformina + Otra
Hombres	Metformina u Otro	Metformina + Otra	
Mujeres	Metformina	Otra molécula sola	Metformina + Otra

4.6.2 TRATAMIENTOS INICIALES EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIENCIA RENAL

Se estudian los tratamientos de inicio prescritos en personas con DM2 y con diagnóstico de IR de cualquier grado, encontrando que mayoritariamente lo hacen en forma de monoterapia ilustración 87.

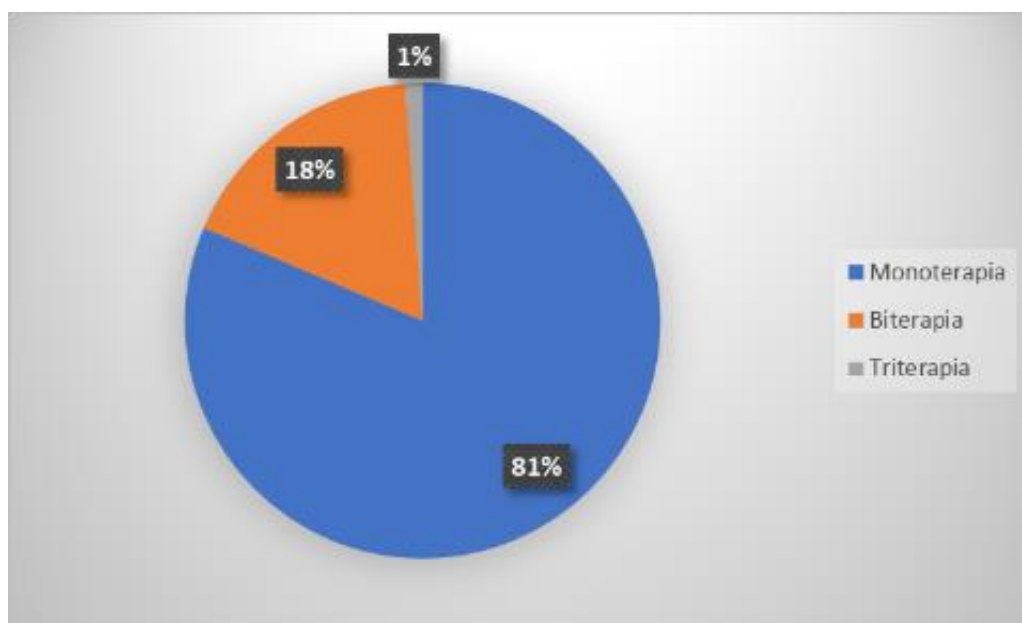


Ilustración 85. Complejidad del inicio del tratamiento en pacientes con DM2 e IR

Los tratamientos que se prescriben en monoterapia se recogen en la tabla 59 pertenecientes a los diferentes grupos farmacológicos menos los inhibidores de las alfa-glucosidasas y arGLP1

Tabla 59. Moléculas en monoterapia de inicio del tratamiento en la DM2 e IR.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Total
Metformina	31	14	45
Linagliptina	7	2	9
Empaglifozina	0	1	1
Glipizida	0	1	1
Insulina Asp acción intermedia	0	1	1
Insulina Determir	1	0	1
Insulina Glargina	1	1	2
Pioglitazona	1	0	1
Repaglinida	1	0	1
Vildagliptina	2	0	2
Total, Pacientes	48	22	70

En la ilustración 88 se representa, por grupos farmacológicos como inician el tratamiento en el periodo estudiado, observándose que las biguanidas son las mayoritarias con un 71% seguidas de los iDPP4 con un 17%.

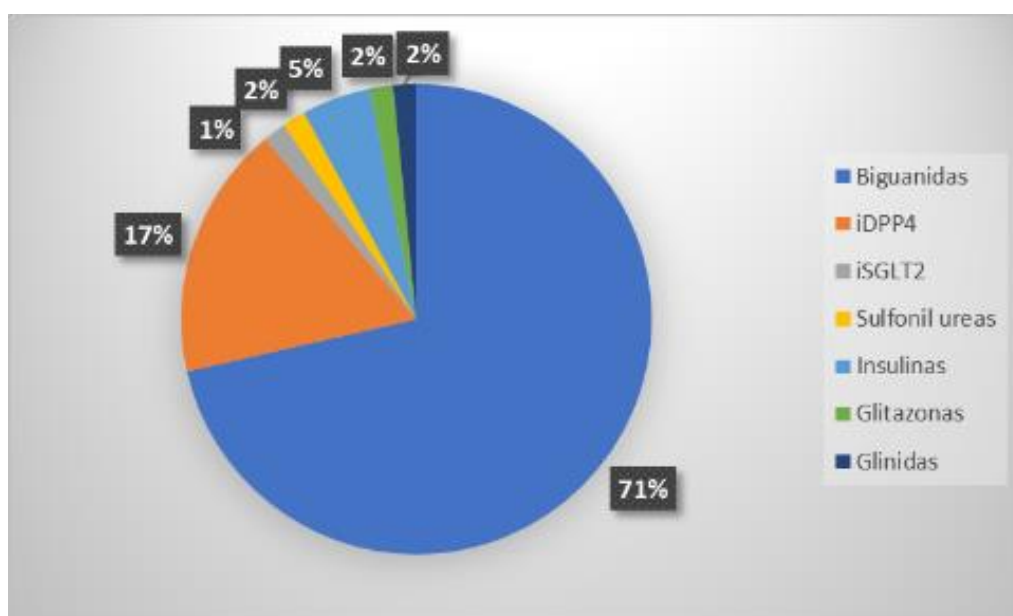


Ilustración 86. Grupos farmacológicos con los que inician el tratamiento los pacientes con DM2 e IR.

Pacientes con DM2 e IR también empezaron el tratamiento con combinaciones de dos principios activos según se muestra en la tabla 60, pertenecientes a varios grupos farmacológicos como se muestra en la ilustración 89, en la que se observa que participan Biguanidas en 11 de los 15 pacientes e insulina en 6 de los 15 pacientes.

Tabla 60. Combinaciones de p.a. con los que inician los tratamientos los pacientes con DM2 e IR.

Combinación p.a.	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Metformina + Linagliptina	1	0	1	2
Metformina + Sitagliptina	1	3	0	4
Metformina + Vidalglitina	0	1	0	1
Metformina + Glibenclamida	1	0	0	1
Metformina + Glimepiride	0	1	0	1
Insulina Asparta + Insulina Glargina	1	1	0	2
Metformina + Insulina Glargina	2	0	0	2
Insulina Glargina + Linagliptina	1	1	0	2
Total Pacientes	7	7	1	15

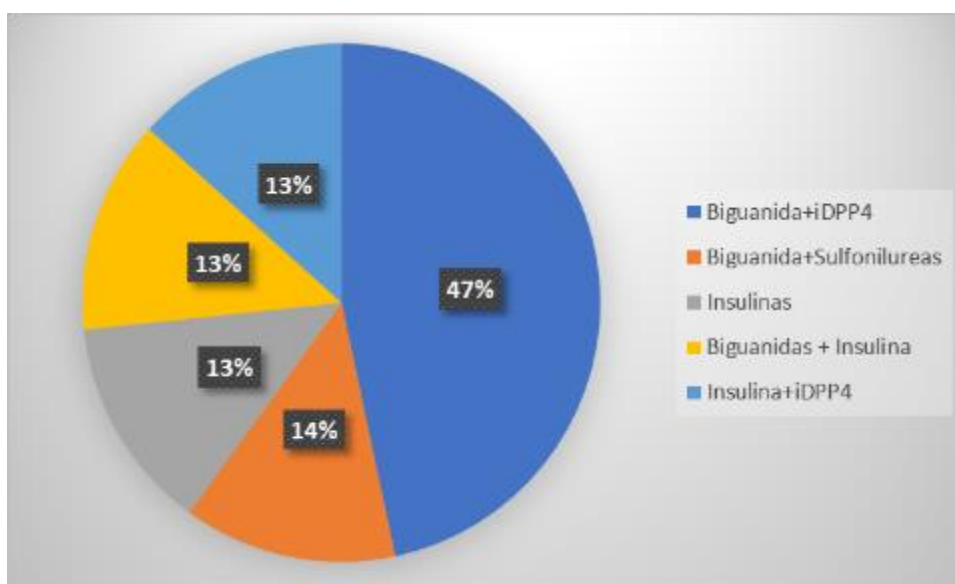


Ilustración 87. Pacientes con DM2 e IR tratados inicialmente con 2 principios activos

Solo se recogió una mujer con 3 moléculas como tratamiento inicial consistente en dos insulinas (insulina asparta e insulina glargina junto con metformina).

Sin embargo, si estudiamos las prescripciones en relación la TFG previa a la prescripción de tratamiento farmacológico, podemos determinar mejor la posible influencia de la función renal en la toma de decisiones en este sentido.

Los pacientes que iniciaron su tratamiento tras FG < 15 (fallo renal) se presentan en la tabla 61 siguiente

Tabla 61. Moléculas con las que inician los pacientes con DM2 y TFG<15.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Insulina Glargina	1	1	0	2
Linagliptina	0	1	1	2
Total	1	2	1	4

Con tratamiento combinado de tres p.a. se encuentra solo un hombre con insulinas (insulina asparta/ insulina protamina/insulina asp acción intermedia)

La prescripción como monoterapia de inicio en los pacientes que presentaron una TFG entre 15 y 29 ml/min (descenso grave) se presentan en la tabla 62

Tabla 62. Inicio del tratamiento farmacológico en monoterapia en pacientes con DM2 y TFG entre 15 y 29 ml/min

Moléculas	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Insulina Asparta	1	0	0	1
Insulina Detemir	0	0	1	1
Insulina Glargina	0	1	0	1
Insulina LisPro acción rápida	0	1	0	1
Linagliptina	3	4	0	7
Metformina	1	3	0	4
Repaglinida	1	0	0	1
Sitagliptina	0	2	0	2
Total	6	11	1	18

Con dos o más de dos principios activos de inicio en ese intervalo de TFG se encuentran 6 pacientes como se muestra en la tabla 63.

Tabla 63. Inicio del tratamiento farmacológico en pacientes con DM2 y TFG entre 15 y 29 ml/min

Moléculas	Hombres	Mujeres	Total
Metformina+sitagliptina	1	0	1
Metformina + sitagliptina+ glimepiride	0	1	1
Insulina asparta+Insulina acción intermedia	1	0	1
Insulina asparta+ Insulina glargina	2	0	2
Insulina Lispro acción rápida+ insulina glargina	0	1	1
Total	4	2	6

Los tratamientos de inicio prescritos en monoterapia en los pacientes con TFG previo entre 30 y 44 ml/min (descenso moderado grave) se presentan en la tabla 64

Tabla 64. Inicio del tratamiento farmacológico en pacientes con DM2 y TFG entre 30 y 44 ml/min

Moléculas	Hombres	Mujeres	Total
Canagliflozina	0	1	1
Dulaglutida	1	0	1
Empagliflozina	2	0	2
Glimepiride	0	1	1
Insulina glargina	0	2	2
Insulina isofanica	1	0	1
Linagliptina	7	12	19
Metformina	17	18	35
Repaglinida	2	1	3
Sitagliptina	2	1	3
Vildagliptina	2	1	3
Total	34	37	71

Los 12 tratamientos de inicio, 6 en hombres y 6 en mujeres, prescritos en biterapia en los pacientes con TFG previo con descenso moderado-grave entre 30 y 44 ml/min y DM2 se presentan en la tabla 65.

Tabla 65. Dobles tratamientos en pacientes con DM2 y TFG entre 30 y 44 ml/min.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Total
Metformina + Sitagliptina	3	4	7
Metformina + Empagliflozina	0	1	1
Insulina Glargina + Insulina Glulisina	1	0	1
Insulina Glargina + Linagliptina	2	0	2
Insulina Glargina + Sitagliptina	0	1	1
Total	6	6	12

Los 2 tratamientos de inicio prescritos en triple terapia en los pacientes con TFG previo entre 30 y 44 ml/min se presentan en la tabla 66.

Tabla 66. Terapia triple en IR moderada grave.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Insulina Asparta + Insulina Glargina + Metformina	0	0	1	1
Insulina Asparta + Insulina Glargina + Metformina + Sitagliptina	0	1	0	1
Total	0	1	1	2

El tratamiento farmacológico de inicio que reciben los pacientes con DM2 y TFG entre 45-59 ml/min en monoterapia, se presenta en la tabla 66, recogiendo en ella el tratamiento correspondiente a 150 pacientes de los cuales 106 lo hacen con metformina.

Tabla 67. Tratamiento farmacológico de inicio en pacientes con DM2 y TFG leve-moderado entre 45 y 59 ml/min.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Dapagliflozina	0	1	0	1
Empagliflozina	0	1	0	1
Gliclazida	0	1	0	1
Glimepiride	1	0	0	1
Insulina Asparta	1	1	0	2
Insulina asp acción Intermedia	1	1	0	2
Insulina Degludec	0	1	0	1
Insulina Glargina	2	4	0	6
Insulina Humana Acción Intermed	1	0	0	1
Insulina Lispro Intermedia 50 50	0	1	0	1
Linagliptina	8	4	0	12
Metformina	53	49	4	106
Repaglinida	1	0	0	1
Sitagliptina	3	5	0	8
Vildagliptina	0	4	0	4
Canagliflozina	1	1	0	2
Total	72	74	4	150

De la misma forma, en la tabla 68, se presentan los tratamientos en forma de biterapia que reciben los pacientes diabéticos tipo 2, con una TFG entre 45-59 ml/min.

Tabla 68. Tratamiento en biterapia cuando la TFG indica IR leve-moderada.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Canagliflozina + Metformina	0	1	0	1
Linagliptina + Metformina	0	2	0	2
Metformina + Dapagliflozina	1	0	0	1
Metformina + Empagliflozina	0	2	0	2
Metformina + Sitagliptina	7	4	1	12
Metformina + Vildagliptina	2	4	0	6
Canagliflozina + Metformina	0	1	0	1
Dulaglutida + Metformina	0	1	0	1
Empagliflozina + Metformina	1	1	0	2
Glimepiride + Metformina	0	0	1	1
Insulina Asparta + Insulina Glargina	1	1	0	2
Insulina Asparta + Insulina Isxofanica	0	1	0	1
Insulina Glargina + Linagliptina	0	0	1	1
Insulina Glargina + Metformina	0	1	0	1
Insulina Lispro Acción Rápida + Metformina	1	0	0	1
Metformina + Sitagliptina	1	0	0	1
Metformina + Vildagliptina	1	0	0	1
Total	15	19	3	37

El tratamiento que inician 2 pacientes mediante tres moléculas simultáneamente con una TFG 45-59 se presenta en la tabla 69.

Tabla 69. Triple terapia en pacientes con TFG entre 45 y 59 ml/min.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Metformina + Sitagliptina + Repaglinida	0	0	1	1
Insulina Glargina + Linagliptina + Repaglinida	1	0	0	1
Total	1	0	0	2

La tabla 70, recoge el tratamiento con cuatro principios activos con los que inicia el tratamiento un solo paciente con TFG 45-59 previo a iniciarlo.

Tabla 70. Cuadruple tratamiento en paciente con TFG entre 45 y 59 ml/min

Moléculas	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Insulina Asparta + Insulina Detemir + Metformina + VidalglIPTina	0	0	1	1
Total	0	0	1	1

4.6.3 TRATAMIENTOS INICIALES EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIENCIA CARDIACA

Los pacientes con DM2 diagnosticados de insuficiencia cardiaca (IC), inician su tratamiento mayoritariamente en monoterapia, como se muestra en la ilustración 88. Los principios activos con los que inician el tratamiento de su DM2 en monoterapia 245 pacientes, se muestran en la tabla 71 en la que se observa que el principal principio activo prescrito es la metformina (71%) y en la ilustración 89 se presentan los tratamientos agrupados en los grupos farmacológicos de antidiabéticos a los que pertenecen, donde es mayoritaria las biguanidas (71%) donde el único principio activo utilizado actualmente es la metformina.

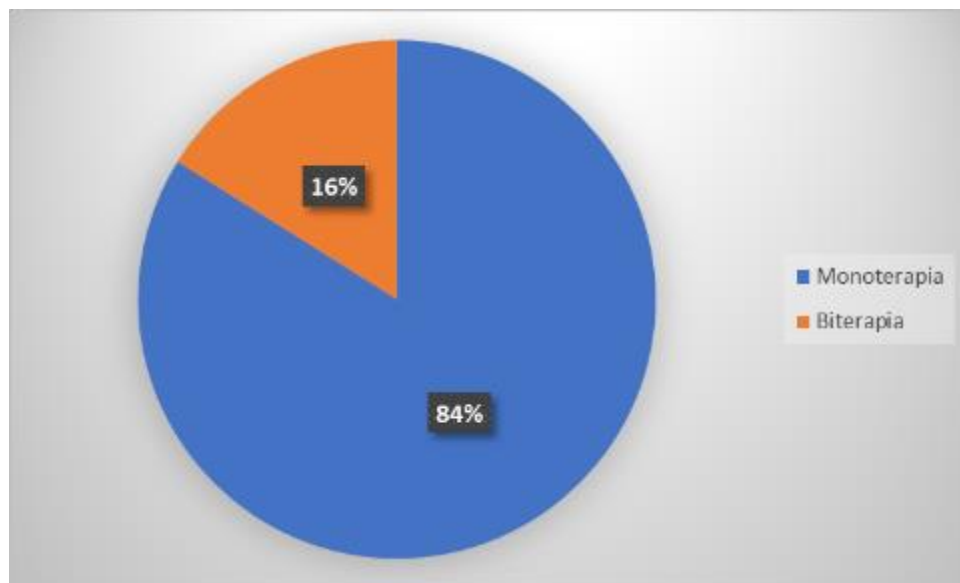


Ilustración 88. Forma de iniciar el tratamiento los pacientes con DM2 e IC.

Tabla 71. Inicio en monoterapia en los pacientes con IC.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Acarbosa	1	0	0	1
Canaglifozina	1	1	0	2
Dapaglifozina	1	3	0	4
Empaglifozina	5	2	0	7
Exenatida	0	1	0	1
Glibenclamida	0	1	0	1
Glicacida	1	1	0	2
Glipizida	0	2	0	2
Goma Guar	0	1	0	1
Insulina Asparta	2	1	0	3
Insulina asparta Acción intermedia	2	2	1	5
Insulina Glargina	3	5	0	8
Insulina Glulisina	0	0	1	1
Insulina humana acción intermedia	0	1	0	1
Insulina Lispro acción rápida	0	0	1	1
Insulina Lispro intermedia 25-75	1	0	0	1
linagliptina	9	8	1	18
Liraglutida	1	0	0	1
Metformina	94	80	0	174
Repaglinida	0	3	0	3
Sitagliptina	0	5	0	5
Vidagliptina	0	3	0	3
Total	121	120	4	245

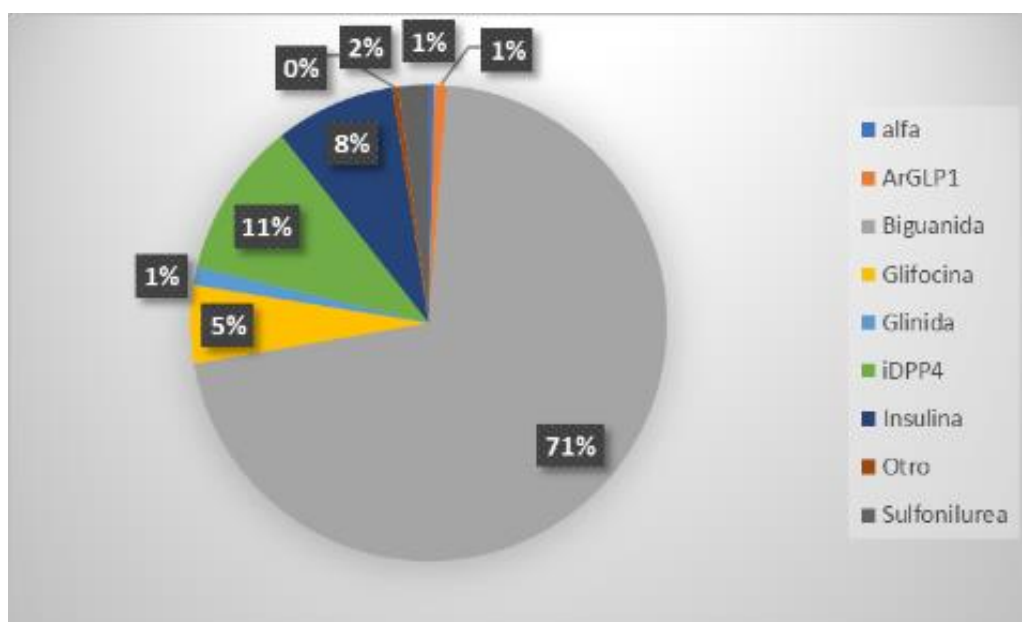


Ilustración 89. Principios activos en pacientes con DM2 y con diagnóstico de IC realizados entre el 2014 y 2019

Los tratamientos que se prescriben inicialmente, en forma de biterapia, para el diagnóstico de DM2 cuando existe una IC, se muestran en la tabla 72 y en la ilustración 90, se observa la combinación en biterapia de los grupos de antidiabéticos utilizados cuando existe una IC previa, en el caso de las biguanidas la única comercializada en la metformina. En ella se observa el predominio de combinar metformina con otro principio activo sobre todo perteneciente a los iDPP4.

Tabla 72. Biterapia en pacientes con DM2 e IC

Sexo	Hombres	Mujeres	Total
Metformina + Alogliptina	0	2	2
Metformina + Canagliflozina	1	0	1
Metformina + Linagliptina	1	0	1
Metformina + Liraglutida	2	0	2
Metformina + Dapagliflozina	2	0	2
Metformina + Empagliflozina	2	1	3
Metformina + Sitagliptina	8	9	17
Metformina + Vildagliptina	3	5	8
Insulina asparta + Insulina glargina	0	1	1
Insulina isofanica + Insulina asparta	0	1	1
Insulina glargina + Insulina accion rapida	0	1	1
Insulina glargina + Linagliptina	1	2	3
Insulina asparta + Insulina humana accion intermedia	2	0	2
Insulina humana acción rápida + Linagliptina	1	2	3
Metformina + Liraglutida	2	0	2
Total	23	24	47

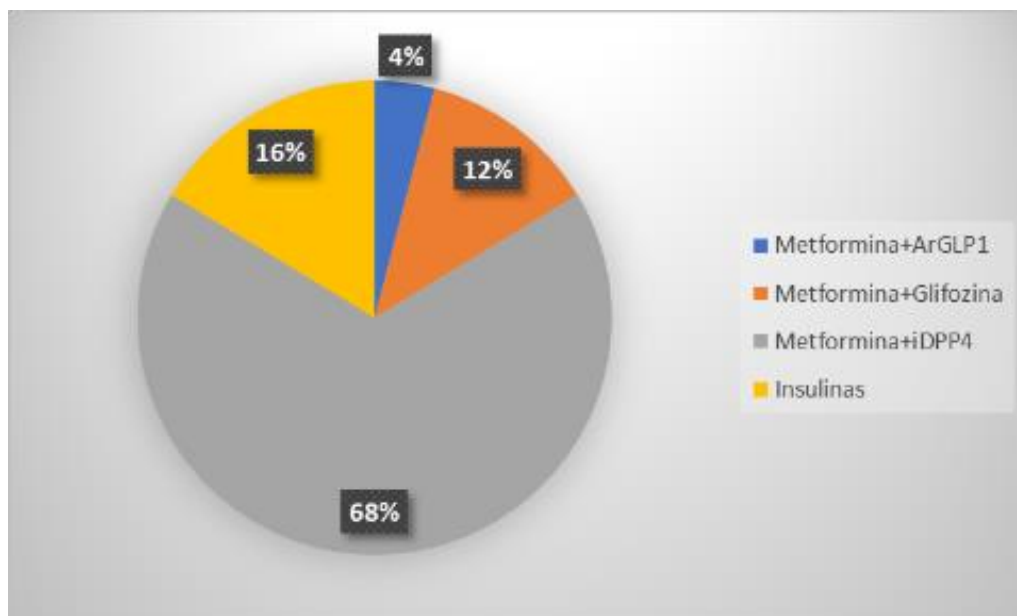


Ilustración 90. Combinación de tratamientos en pacientes con DM2 e IC en biterapia.

Solo se encuentran 19 pacientes que, al iniciar el tratamiento para su DM2 en el periodo estudiado, tenían diagnóstico de IC e IR. De ellos 17 iniciaron el tratamiento para la DM2 en forma de monoterapia y 2 como biterapia. Se presenta en la tabla 73 y en la ilustración 93 los tratamientos de inicio como monoterapia.

Tabla 73. Inicio del tratamiento farmacológico en pacientes con DM2, IR e IC.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Total
Empaglifocina	0	1	1
Glipizida	0	1	1
Insulina asp accion intermedia	0	1	1
Linagliptina	1	1	2
Vildagliptina	1	0	1
Metformina	8	1	9
Total	10	5	15

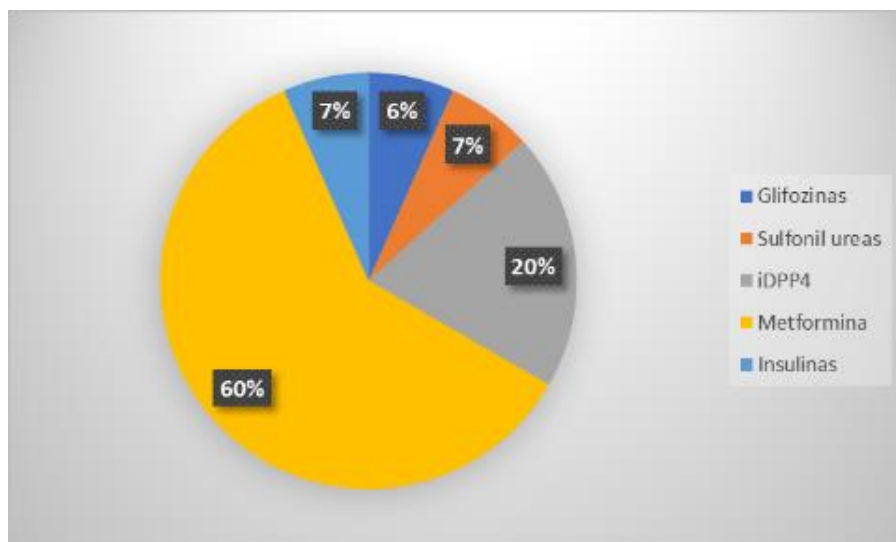


Ilustración 91. Inicio del tratamiento en los casos de pacientes con DM2, IR e IC.

Con dos principios activos como inicio del tratamiento, solo se encuentran 2 pacientes varones a los que se les prescribe metformina junto con sitagliptina.

4.6.4 TRATAMIENTO DE INICIO EN MONOTERAPIA EN ANGINA DE PECHO E INFARTO DE MIOCARDIO.

Se ha estudiado los tratamientos en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica, manifestada como angina de pecho e infarto de miocardio.

En la tabla 74 e ilustración 92 se recogen los tratamientos que toman inicialmente los pacientes con estos problemas de salud y DM2, en monoterapia, observándose que de los 125 pacientes 102 han sido con metformina. Se observa que inician el tratamiento más hombres que mujeres, concretamente 98 hombres y 27 mujeres.

Tabla 74. Tratamiento farmacológico de inicio en monoterapia de los pacientes con DM2 y enfermedades isquémicas cardíacas (angina de pecho e infarto)

Moléculas	Hombres	Mujeres	Total
Empagliflozina	5	2	7
Glibenclamida	1	0	1
Goma Guar	1	0	1
Insulina Detemir	1	0	1
Insulina Glargina	1	0	1
Insulina Isofanica	1	0	1
Linagliptina	2	1	3
Metformina	81	21	102
Pioglitazona	1	0	1
Sitagliptina	2	3	5
Vildagliptina	2	0	2
Total	98	27	125

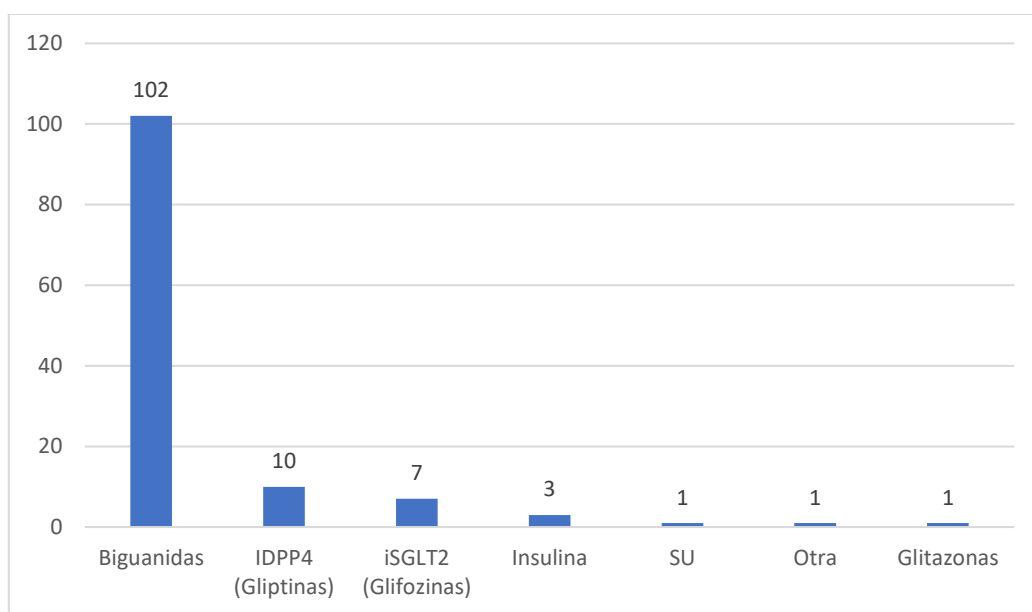


Ilustración 92. Grupos de inicio del tratamiento en monoterapia en pacientes con DM2 y enfermedades isquémicas cardíacas.

Los pacientes que tratados inicialmente en biterapia se encontraban diagnosticados de infarto o angina de pecho, se presentan en la tabla 75 y gráfica 93.

Tabla 75. Biterapia en pacientes con infarto y angina de pecho, como tratamiento inicial.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Alogliptina + Metformina	1	0	0	1
Metformina + Dapagliflozina	4	0	0	4
Metformina + Empagliflozina	1	0	0	2
Metformina + Sitagliptina	5	1	2	8
Metformina + Vildagliptina	2	0	2	4
Insulina Asparta + Insulina Glargina	0	0	2	2
Insulina Glargina + Metformina	0	0	1	1
Liraglutida + Metformina	0	0	1	1
Semaglutida + Metformina	0	0	1	1
Sitagliptina + Insulina Glargina	1	0	0	1
Total	14	1	10	25

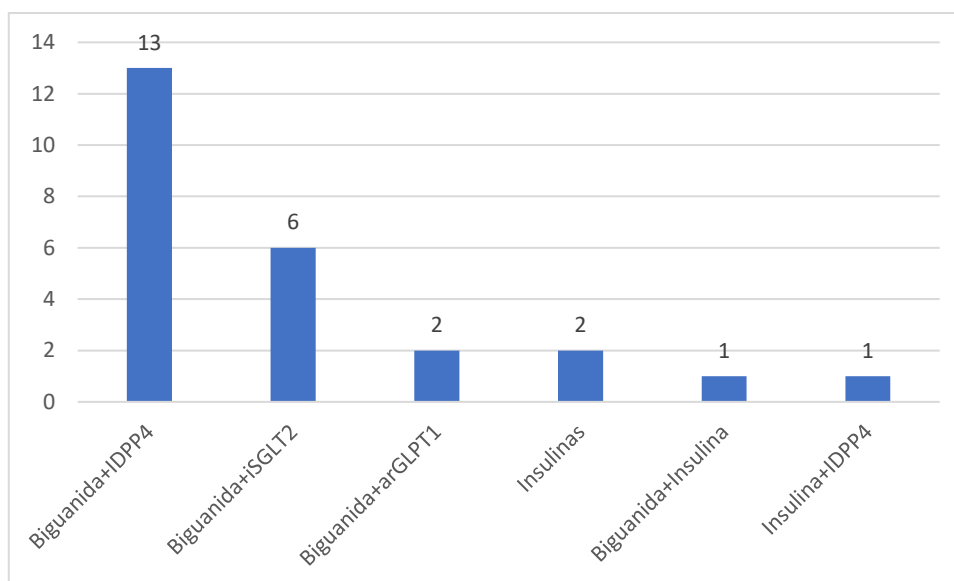


Ilustración 93. Grupos de inicio del tratamiento en biterapia en pacientes con DM2 y enfermedad isquémica cardíaca

Con tres principios activos a la vez solo iniciaron el tratamiento 2 personas, ambos varones. Se presenta en la tabla 76.

Tabla 76. Triple tratamiento en pacientes con Infarto o angina de pecho.

Moléculas	Hombres	Mujeres	Total
Insulina Glargina + Metformina + Empaglifozina	1	0	1
Insulina Asparta + Insulina Glargina + Metformina	1	0	1
Total	2	2	2

4.6.5 SELECCIÓN DE TRATAMIENTOS INICIALES EN LOS PACIENTES MAYORES O NO DE 75 AÑOS.

La edad puede condicionar la prescripción de los facultativos, estudiaremos mediante la prueba de χ^2 , si en mayores de 75 años con posible fragilidad se prescribe con mayor frecuencia metformina, tablas 77 y 78 e iDPP4 tablas 79 y 80 como más recomendables. Se realiza con un nivel de confianza 95%

Tabla 77. Frecuencias observadas de utilización de metformina

		Variable edad		
		<75 años	≥75 años	Total
Variable Metformina	Sí Prescrita	804	238	1042
	No prescrita	235	156	391
	Total	1039	394	1433

Tabla 78. Frecuencias esperadas de utilización de metformina

		Variable edad		
		<75 años	≥75 años	Total
Variable Metformina	Sí Prescrita	755.50	286.50	1042
	No prescrita	283.50	107.50	391
	Total	1039	394	1433

Estadístico Chi cuadrado (χ^2): 41.494

Grados de libertad (gl): 1

Significación (P): <0.0001

Por tanto, existe evidencia de que se prescribe menos metformina en las personas mayores de 75 años que en las menores.

Tabla 79. Frecuencias observadas de utilización de iDPP4

		Variable edad		
		<75 años	≥75 años	Total
Variable iDPP4 (gliptinas)	Sí Prescrita	94	45	139
	No prescrita	945	349	1294
	Total	1039	394	1433

Tabla 80. Frecuencias esperadas de utilización de iDPP4

		Variable edad		
		<75 años	≥75 años	Total
Variable iDPP4 (gliptinas)	Sí Prescrita	100.78	38.22	139
	No prescrita	938.22	355.78	1294
	Total	1039	394	1433

Estadístico Chi cuadrado (χ^2): 1.838, Grados de libertad (gl): 1, Significación (P): 0.1751

Por tanto, no existe evidencia de que superar los 75 años varíe la frecuencia de prescripción de iDPP4

4.6.6 TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD

El estado nutricional de las personas puede estudiarse a través del índice de masa corporal (IMC) que se calcula dividiendo el peso en Kg por la talla en metros al cuadrado.

Los índices de masa corporal (IMC) previos al inicio del tratamiento conocidos en la población estudiada se representan en el histograma de frecuencias de la ilustración 94.

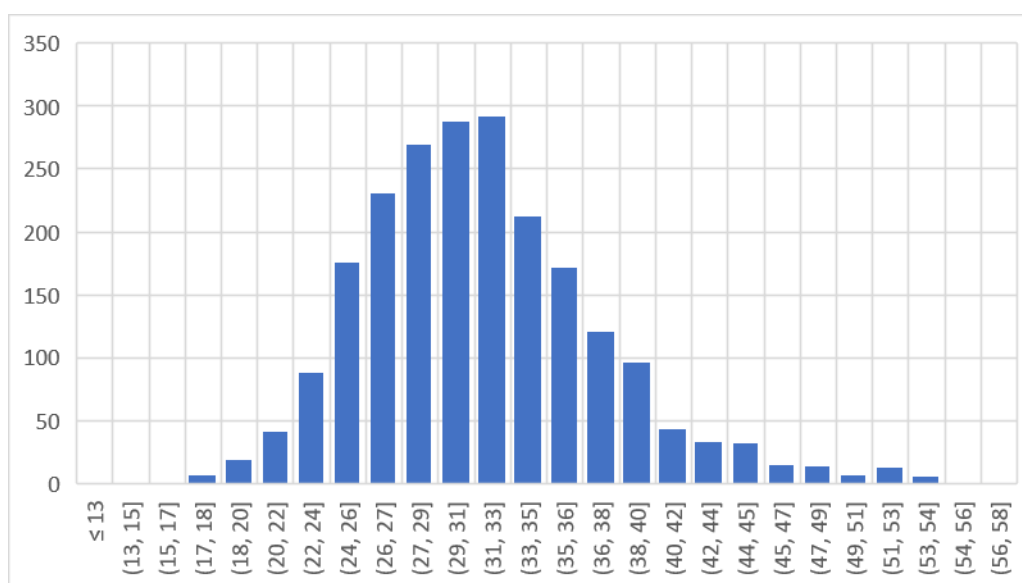


Ilustración 94. IMC de los pacientes del estudio

Los estados de nutrición según el valor de IMC en nuestra población, se presentan en la tabla 81, donde se observa que predomina la obesidad con IMC entre 30 y 40 Kg/m² y con normopeso.

Tabla 81. Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC

IMC	Estado nutricional	casos	Hombres	Mujeres	Desconocido	%
<18,5	Bajo peso	9	3	5	1	0,4
18,5 -24,9	Normal	247	121	122	4	11,5
25-29,9	Sobrepeso	668	388	271	9	31,1
30-39,9	Obesidad	1058	546	496	16	49,3
>40	Obesidad Mórbida	166	75	88	3	7,7
Total		2148	1133	982	33	100

Los pacientes obesos (IMC>30) que inician su tratamiento entre 2015 y 2019 lo pudieron hacer con un solo principio activo, con dos, con tres o incluso con cuatro principios activos.

En la siguiente tabla 82 se presenta la prescripción del tratamiento inicial en pacientes con obesidad.

Tabla 82. Tratamiento farmacológico con un solo p.a. en pacientes con DM2 y Obesidad IMC>30

Principio Activo	Sexo desconocido	Hombres	Mujeres	Total ambos sexos	Frecuencia ambos sexos
Metformina	8	469	450	927	89,9
Canagliflozina	0	6	10	16	1,6
Linagliptina	0	5	9	14	1,4
Sitagliptina	0	5	8	13	1,3
Dapagliflozina	0	2	9	11	1,1
Insulina Glargina	1	5	5	11	1,1
Empagliflozina	0	4	5	9	0,9
Vildagliptina	0	4	4	8	0,8
Liraglutida	1	0	2	3	0,3
Goma Guar	0	0	2	2	0,2
Insulina Lispro Intermedia 25-75	0	1	1	2	0,2
Repaglinida	0	1	1	2	0,2
Saxagliptina	0	0	2	2	0,2
Alogliptina	0	1	0	1	0,1
Dulaglutida	0	0	1	1	0,1
Gliclazida	0	0	1	1	0,1
Glimepiride	0	1	0	1	0,1
Insulina Degludec	0	0	1	1	0,1
Insulina Detemir	1	0	0	1	0,1
Insulina Isofanica	0	0	1	1	0,1
Insulina Lispro Acción Intermed	0	0	1	1	0,1
Insulina Lispro Acción Rápida	1	0	0	1	0,1
Insulina Lispro Intermedia 50 50	0	1	0	1	0,1
Semaglutida	0	1	0	1	0,1
Total	12	506	513	1031	100

Agrupando por grupos farmacológicos se observa que en 927 casos el 89,9% de los pacientes obesos empiezan su tratamiento farmacológico para la DM2 con biguanidas, a mucha diferencia de los demás grupos. El segundo más frecuente es el grupo de iDPP4 con 38 tratamientos 3,7% de los casos, ilustración 95.

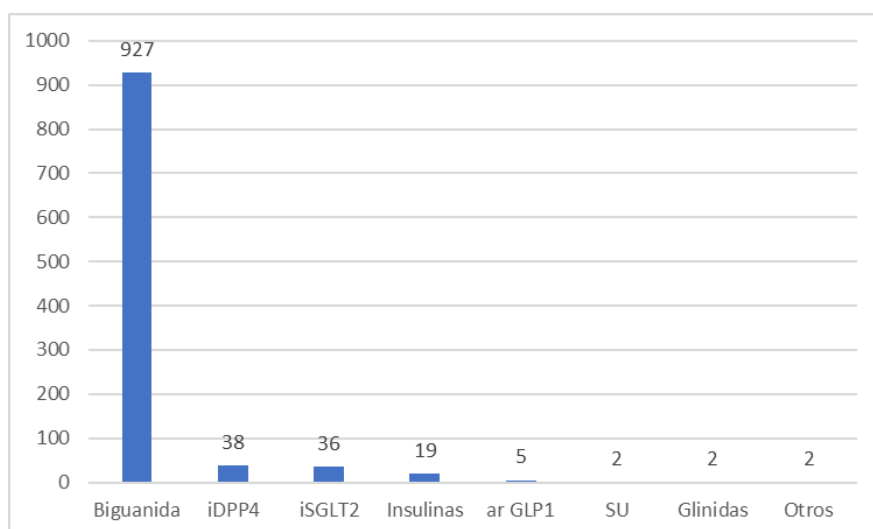


Ilustración 95. Distribución por grupos farmacológicos con los que inician el tratamiento farmacológico los pacientes con DM2 y Obesidad en monoterapia.

Se presentan en la tabla 83 los tratamientos combinados con dos principios activos con los que inician el tratamiento los pacientes con IMC>30 y DM2.

Se comprueba que se prescribe en 180 de los 195 casos metformina junto con otra molécula, insulínica o no, lo que representa el 92% de los casos. Tabla 83.

Tabla 83. Inicio del tratamiento farmacológico con metformina y otro principio activo

P.A.1	P.A.2	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Empaglifozina	Dulaglutida	0	2	0	2
Insulina Isofanica	Insulina Asparta	0	1	0	1
Insulina Asparta	Insulina Detemir	0	1	0	1
Insulina Asparta	Insulina Glargina	1	3	0	4
Insulina Glargina	Insulina Glulisina	1	0	0	1
Insulina Degludec	Insulina Humana Acción Rápida	0	1	0	1
Insulina Glargina	Insulina Lispro Acción Rápida	0	1	0	1
Empaglifocina	Linagliptina	1	0	0	1
Insulina Glargina	Linagliptina	1	0	0	1
Alogliptina	Metformina	0	3	1	4
Alogliptina	Metformina	3	1	0	4

Canaglifozina	Metformina	4	4	4	12
Dapaglifozina	Metformina	1	10	7	18
Dulaglutida	Metformina	0	2	0	2
Empaglifozina	Metformina	4	10	12	26
Gliclazida	Metformina	0	1	1	2
Glimepiride	Metformina	1	0	0	1
Insulina Glargina	Metformina	2	1	0	3
Insulina Humana Acción Rápida	Metformina	2	0	0	2
Insulina Isofanica	Metformina	0	1	0	1
Linagliptina	Metformina	0	4	6	10
Liraglutida	Metformina	2	1	0	3
Lixisenatida	Metformina	0	1	0	1
Repaglinida	Metformina	1	0	0	1
Saxagliptina	Metformina	1	0	0	1
Semaglutida	Metformina	1	0	0	1
Sitagliptina	Metformina	3	35	15	53
Sitagliptina	Metformina	1	0	0	1
Vidaglitina	Metformina	2	1	0	3
Vildagliptina	Metformina	0	20	11	31
Insulina Glargina	Repaglinida	1	0	0	1
Insulina Glargina	Sitagliptina	0	1	0	1
Total		33	105	57	195

En los casos de inicio del tratamiento de la DM2 con tres principios activos, en pacientes con IMC>30, se observa que en todos los casos se prescribe metformina junto con otras moléculas, tabla 84.

Tabla 84. Tratamientos farmacológicos iniciales con 3 p.a. en pacientes obesos

P.A.1	P.A.2	P.A.3	Hombres	Mujeres	Desconocido	Total
Metformina	Canagliflozina	Insulina Glargina	1	0	0	1
Metformina	Canagliflozina	Sitagliptina	0	1	0	1
Metformina	Canagliflozina	Vildagliptina	1	0	0	1
Metformina	Empagliflozina	Sitagliptina	1	0	0	1
Metformina	Glimepiride	Sitagliptina	1	0	0	1
Metformina	Insulina Asparta	Insulina Degludec	1	0	0	1
Metformina	Insulina Asparta	Insulina Glargina	1	0	0	1
Metformina	Insulina Asparta	Insulina Glargina	1	0	0	1
Metformina	Insulina Detemir	Dapagliflozina	1	0	0	1
Metformina	Insulina Glargina	Sitagliptina	1	0	0	1
Metformina	Insulina Glargina	Vildagliptina	2	0	0	2
Metformina	Linagliptina	Dulaglutida	0	1	0	1
Metformina	Empagliflozina	Vildagliptina	0	1	0	1
Metformina	Insulina Humana Acción Rápida	Sitagliptina	1	0	0	1
Total			12	3	0	15

Existen 2 casos de pacientes obesos, que ya inician su tratamiento con 4 principios activos, en ambos casos coinciden tres de las moléculas (Insulina glargina, metformina y sitagliptina) y la cuarta también es una insulina, tabla 85.

Tabla 85. Inicio de los tratamientos con cuatro p.a. en pacientes obesos.

P.A.1	P.A.2	P.A.3	P.A.4	H.	M.	Desc.	Total
Insulina Glulisina	Insulina Glargina	Metformina	Sitagliptina	1	0	0	1
Insulina Asparta	Insulina Glargina	Metformina	Sitagliptina	0	1	0	1
Total				1	1	0	2

4.6.7 MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL CON METFORMINA EN MONOTERAPIA A POLITERAPIA.

El tratamiento farmacológico más frecuente con el que se tratan los pacientes naïve en este estudio es la metformina en monoterapia, encontrándose que está entre el 67% y el 75% de la medicación de inicio durante el periodo de estudio, como se observa en la Ilustración 96, ascendiendo al 89% en 2019 si incluimos la combinación con otros principios activos.

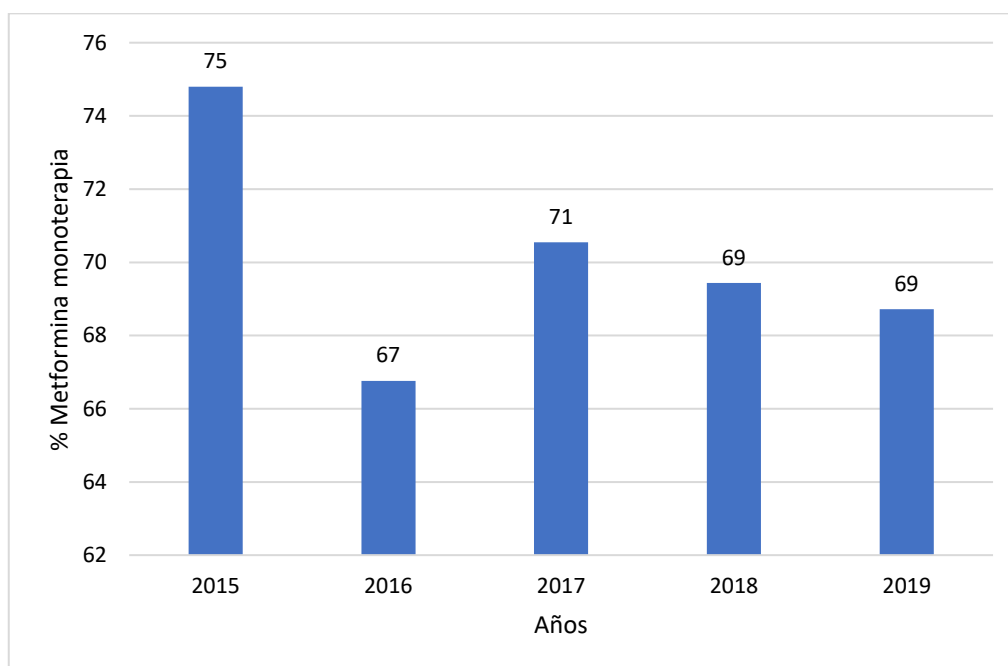


Ilustración 96. Porcentaje de uso de metformina en monoterapia como inicio de tratamiento farmacológico en los pacientes con DM2

Cuando el control metabólico a criterio del facultativo es insuficiente, o cuando existen otros condicionantes de salud, al igual que en el tratamiento inicial, el facultativo suele intensificar el tratamiento aumentando el número de tratamientos, esta decisión puede estar condicionada además por numerosos factores especialmente por efectos adversos de los medicamentos y por factores relacionados con el propio facultativo.

En este apartado se recogen los cambios producidos en el principal tratamiento de inicio en monoterapia que como se ha comentado es la metformina a poli terapia, estudiando de forma general la posibilidad de relacionarse con la HbA1c o con el sexo.

En el periodo del estudio se han modificado de esta manera un 17% de los tratamientos, que se instauraron entre el 2015 y el 2019 observándose que a mayor transcurso del número de años mayor es el porcentaje de tratamientos modificados entre 2015 y 2019, ilustración 97.

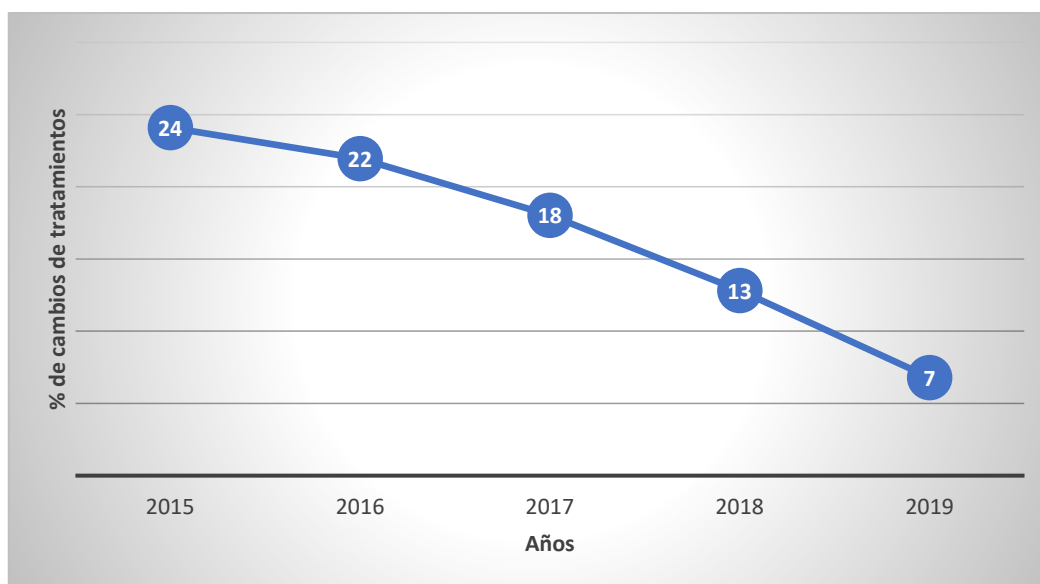


Ilustración 97. Porcentaje de modificación del tratamiento con metformina en monoterapia respecto al avance de los años de estudio

Los estadísticos descriptivos se presentan en la tabla 86, donde se observa que cuando el tratamiento de inicio en monoterapia fue metformina, la media para cambiar el tratamiento fue de 486 días (16 meses) variando entre 1 día y 5 años.

Tabla 86. Descriptiva del tiempo en días que pasa para cambiar de metformina en monoterapia a otro tratamiento farmacológico.

Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	N
486 días	390 días	7 días	420 días	1 días	1795 días	919

Los estadísticos correspondientes a los pacientes que cambian de tratamiento y en los que conocemos su sexo, se presenta en la tabla 87, donde se observa un tiempo medio de modificación de la metformina en monoterapia, superior en mujeres respecto a los hombres, aunque sin diferencia estadísticamente significativa tabla 88, también se observa en la tabla 87 que el porcentaje por sexos es mayoritario para el sexo masculino.

Tabla 87. Descriptiva del tiempo en días que pasa para cambiar de metformina en monoterapia a otro tratamiento farmacológico según sexo de los pacientes.

Sexo	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	N/%
Mujer	514 días	404 días	14 días	428 días	4 días	1686 días	381(41,5%)
Hombre	474 días	383 días	7 días	413 días	1 días	1795 días	538(58,5%)

Tabla 88. Estudio de la significación estadística en la diferencia de tiempos para cambiar de tratamiento.

T TEST: Equal Variances			Alpha	0,05					
	<i>std err</i>	<i>t-stat</i>	<i>df</i>	<i>p-value</i>	<i>t-crit</i>	<i>lower</i>	<i>upper</i>	<i>sig</i>	<i>effect r</i>
One Tail	28,0862183	1,398045598	917	0,081218714	1,64651701			no	0,04611841
Two Tail	28,0862183	1,398045598	917	0,162437428	1,96255434	-94,3865434	15,8549157	no	0,04611841
T TEST: Unequal Variances			Alpha	0,05					
	<i>std err</i>	<i>t-stat</i>	<i>df</i>	<i>p-value</i>	<i>t-crit</i>	<i>lower</i>	<i>upper</i>	<i>sig</i>	<i>effect r</i>
One Tail	28,2574032	1,38957616	800,242	0,082522046	1,64675998			no	0,04906234
Two Tail	28,2574032	1,38957616	800,242	0,165044092	1,96293284	-94,7331987	16,2015709	no	0,04906234

El test de Shapiro-Wilk indica que el tiempo transcurrido en ninguno de los dos sexos sigue una distribución normal, como se presenta en la tabla 89.

Tabla 89. Test de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de las variables tiempo de cambio de tratamiento en ambos sexos.

	<i>Mujeres</i>	<i>Hombres</i>
W-stat	0,92	0,91
p-value	1,6 E-13	1,1 E-16
alpha	0,05	0,05
normal	No	No

Los estadísticos correspondientes a los datos de los valores de HbA1c, comprendidos entre el año 2015 y el 2019, previos a efectuar un cambio en el tratamiento farmacológico de los pacientes que lo iniciaron con metformina se muestran en la siguiente tabla número 90, se ha adoptado el criterio de tomar como válidos los valores de HbA1c con anterioridad no superior a un año (365 días) para realizar el cambio, por considerarse, como criterio subjetivo, que más tiempo no debería afectar a las decisiones terapéuticas.

Tabla 90. Valores de HbA1c previos al cambio de tratamiento.

Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Máximo	Mínimo	N
7,4%	7,0%	7,3%	1,7%	18,2%	4,9%	619

Aunque los valores biológicos suelen presentar una distribución normal, en nuestro caso el test de Shapiro-Wilk nos indica que los valores de HbA1c en este caso no siguen esta distribución, según se muestra en la tabla 91

Tabla 91. Test de Shapiro-Wilk para el estudio de la normalidad de los valores de la variable HbA1c.

	<i>Valor HbA1c</i>
W-stat	0,84
p-value	0
alpha	0,05
normal	no

Se ha realizado el test de Spearman entre el último valor de la HbA1c previo al cambio y el tiempo en que se tardó en cambiar los tratamientos desde el inicial, encontrándose una correlación prácticamente nula entre ambos parámetros, tabla 92.

Tabla 92. Estudio de la correlación entre el tiempo para cambiar el tratamiento y el valor de HbA1c.

Correlation Coefficients	
Pearson	-0,143749983
Spearman	-0,086803968
Kendall	-0,06088973
Spearman's coefficient (test)	
Alpha	0,05
Tails	2
rho	-0,086803968
t-stat	-2,16433532
p-value	0,030821506

Se ha querido identificar la posible relación entre el valor de HbA1c y el tiempo que desde que se registra ese último valor en el sistema y el tiempo que pasa para cambiar de tratamiento. Para ello se ha realizado el test de Spearman encontrándose una relación positiva entre ambas variables, superior a la prueba anterior, pero baja, como se observa en la tabla 93.

Tabla 93. Estudio de la correlación entre el tiempo transcurrido desde la última determinación de HbA1c y el tiempo transcurrido para el cambio de tratamiento desde esta determinación

Correlation Coefficients	
Pearson	0,390589646
Spearman	0,462134588
Kendall	0,31100105
Spearman's coefficient (test)	
Alpha	0,05
Tails	2
rho	0,462134588
t-stat	12,9443597
p-value	0

El cambio de tratamiento farmacológico desde metformina en monoterapia a la combinación de fármacos se describe a continuación.

En la tabla 94 se observa cómo solo en un paciente se sustituyó la metformina por 3 principios activos diferentes, pertenecientes a distintos grupos farmacológicos (iSGLT2, Sulfonil urea y un iDPP4) con mecanismos de acción muy diferentes.

Tabla 94. Cambio de tratamiento con supresión de metformina cambiando a triple terapia

Principio activo 1	Principio activo 2	Principio activo 3	N. de pacientes
Empagliflozina	Glicazida	Sitagliptina	1

En la tabla 95 se recogen los tratamientos de los 70 pacientes que dejan la metformina y pasan a una terapia doble, entendiendo como también como tal cuando se trata de la combinación de dos insulinas diferentes. Se observa como en ningún caso se prescribe un inhibidor de las alfas glucosidasas (acarbose) y en un solo caso se observa, salvo error de origen, la prescripción coincidente de dos principios activos del mismo grupo (empagliflozina y canagliflozina) iSGLT2.

Tabla 95. Cambio de tratamiento con supresión de metformina instaurando doble terapia

Principio activo 1	Principio activo 2	N. de pacientes
Alogliptina	Pioglitazona	2
Canagliflozina	Vildagliptina	3
Canagliflozina	Sitagliptina	2
Canagliflozina	Empagliflozina	1
Canagliflozina	Repaglinida	1
Dapagliflozina	Dulaglutida	1
Dapagliflozina	Linagliptina	2
Dapagliflozina	Sitagliptina	5
Dapagliflozina	Semaglutida	1
Dulaglutida	Canaglifocina	1
Dulaglutida	Empagliflozina	3
Empaglifocina	Glicacida	1
Empaglifocina	I. Glargina	2
Empaglifocina	Liraglutida	1
Empaglifocina	Repaglinida	3
Empaglifocina	Linagliptina	1
Empaglifocina	Sitagliptina	2
Empaglifocina	Vildagliptina	1
Liraglutida	Repaglinida	1
Glicazida	Exenatida	1
Glicacida	Linagliptina	1
Glicazida	Vidagliptina	1
Glicazida	Pioglitazona	1
Glimepiride	Repaglinida	1
Glimepiride	Sitagliptina	2
Glimepiride	Vidagliptina	4
Glipizida	Sitagliptina	1
Insulina Asparta	Insulina Glargina	8
Insulina Gulisina	Insulina Degludec	1
Insulina Humana Acc. Rápida	Insulina Glargina	1
Insulina Lispro Acc. Rápida	Insulina Glargina	7
Insulina Glargina	Insulina Gulisina	3
Insulina Glargina	Linagliptina	2
Insulina Glargina	Sitagliptina	2

En la tabla 96 se aprecia la prescripción realizada a cuatro pacientes con un cuádruple tratamiento con medicamentos diferentes, en ambos casos incluyen a metformina.

Tabla 96. Cambio de tratamiento manteniendo metformina con cuádruple terapia:

Principio activo 1	Principio activo 2	Principio activo 3	Principio activo 4	N. de pacientes
Metformina	Empagliflozina	Linagliptina	I. Glargina	1
Metformina	Empagliflozina	Insulina asparta	I. Intermedia	1
Metformina	Empagliflozina	Glicacida	Sitagliptina	1
Metformina	I. Glargina	Insulina asparta	Sitagliptina	1

La tabla 97 recoge los tratamientos de los 37 pacientes que mantienen metformina, pero se les añade principios activos hasta llegar a una triple terapia, en ningún caso aparecen duplicidades terapéuticas.

Tabla 97. Cambio de tratamiento manteniendo metformina con triple terapia:

Principio activo 1	Principio activo 2	Principio activo 3	N. de pacientes
Metformina	Glipizida	Sitagliptina	1
Metformina	Canagliflozina	sitagliptina	2
Metformina	Canagliflozina	Vildagliptina	2
Metformina	Dapagliflozina	Sitagliptina	5
Metformina	Dapagliflozina	Vildagliptina	1
Metformina	Dulaglutida	Empagliflozina	1
Metformina	Empagliflozina	Sitagliptina	1
Metformina	Empagliflozina	Vildagliptina	1
Metformina	Empagliflozina	Linagliptina	1
Metformina	Glimepiride	Vildagliptina	2
Metformina	Dapagliflozina	Exenatida	1
Metformina	Insulina asparta	Insulina glargina	2
Metformina	Glicazida	Vidalgliptina	1
Metformina	Insulina asparta	Empagliflozina	2
Metformina	Linagliptina	Dapagliflozina	2
Metformina	Linagliptina	Glicazida	1
Metformina	Linagliptina	Pioglitazona	1
Metformina	Linagliptina	Sitagliptina	1
Metformina	Linagliptina	Repaglinida	1
Metformina	Liraglutida	Empagliflozina	1
Metformina	Repaglinida	Vidalgliptina	2
Metformina	I. Glargina	Sitagliptina	1
Metformina	I. Glargina	Vidalgliptina	3
Metformina	I. Glargina	I.H. Acc. Intermedia	1

En la tabla 98, se recogen los tratamientos que llevan 806 pacientes a los que se les añade un nuevo medicamento a la metformina que ya tomaban, representando el 88% de los cambios realizados, la combinación más frecuente es la de metformina con iDPP4 con la que se tratan

493 pacientes, que corresponde a un 54% de los pacientes a los que se les cambia el tratamiento, según se observa en la ilustración 98 en la que se agrupan los principios activos en sus grupos farmacológicos.

Tabla 98. Cambio de tratamiento manteniendo metformina con doble terapia

Principio activo 1	Principio activo 2	N. de pacientes
Metformina	Alogliptina	17
Metformina	Canagliflozina	40
Metformina	Dapagliflozina	86
Metformina	Dulaglutida	15
Metformina	Empagliflozina	133
Metformina	Exenatida	1
Metformina	Glibenclamida	1
Metformina	Gliclacida	15
Metformina	Linagliptina	39
Metformina	Sitagliptina	299
Metformina	Vildagliptina	138
Metformina	Insulina Degludec	2
Metformina	Insulina Determir	1
Metformina	Insulina Intermedia	1
Metformina	Insulina Gulisina	1
Metformina	I. Humana Acción Rápida	1
Metformina	Insulina Lispro Acc. Rápida	1
Metformina	Insulina Glargina	6
Metformina	Liraglutida	4
Metformina	Repaglinida	2
Metformina	Semaglutida	4

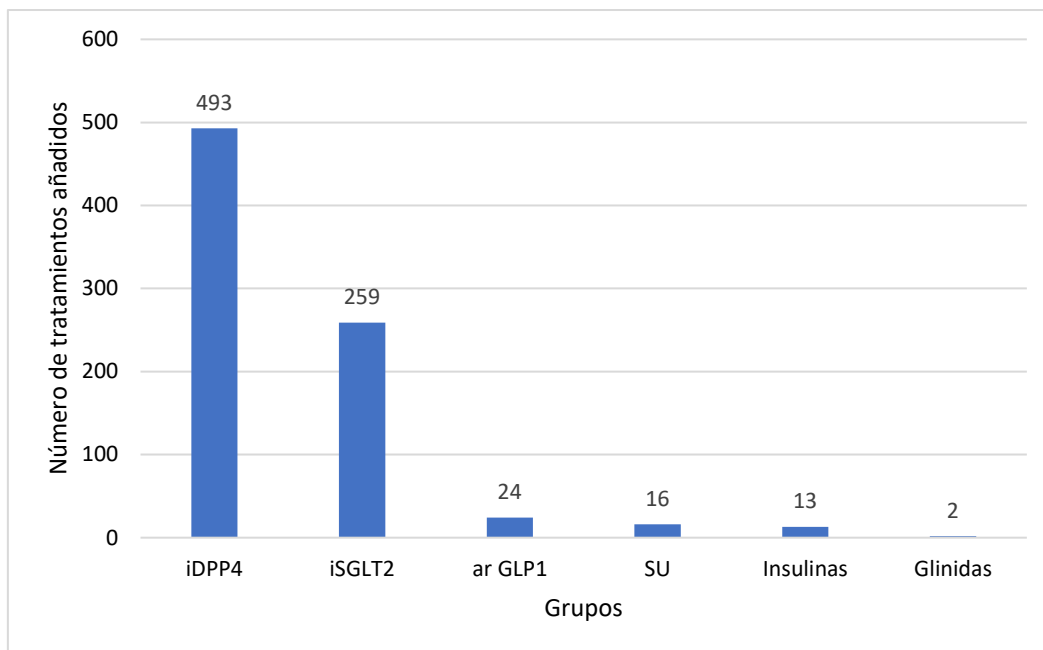


Ilustración 98. Tratamientos añadidos, por grupos farmacológicos, a la metformina, en doble terapia

5.DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA MUESTRA

La muestra utilizada en el estudio corresponde a toda la población mayor de 18 años con DM2 registrados en los sistemas de información poblacional de la CV, pertenecientes al departamento Valencia Hospital Clínico Malvarrosa incidiendo en aquellos que inician el tratamiento durante los años 2015 a 2019 por lo que recoge prácticamente la totalidad de los diabéticos tipo 2 conocidos que cumplen estas condiciones. La limitación se debe a la falta de exhaustividad de cumplimentación y los tratamientos pautados por sistemas asistenciales privados.

La frecuencia de la DM2 al inicio del periodo de estudio en 2015, es superior en el sexo masculino con una porcentaje inicial del 52% frente al 48% en el sexo femenino. Estas proporciones encontradas se encuentran en concordancia con otros estudios y encuestas de salud sobre diabetes en adultos mayores de 18 años donde la relación de diabetes por sexo en 2014 es muy similar a la nuestra, 53% en hombres y 47% en mujeres aumentando la diferencia en años posteriores, aunque antes de 2005 la relación se encontraba invertida (237). Según el INE, en 2020 existe una frecuencia de Diabetes conocida de 8,2% en hombres frente al 6,9% en mujeres (238). Que los datos presentados hagan referencia a diabetes sin especificar tipo, no invalida la comparativa ya que la DM2 es con mucho el tipo más prevalente (239).

La DM2 es una enfermedad crónica, para la cual actualmente no se tiene cura, por lo que la mayor esperanza de vida de las mujeres, probablemente sea una de las razones por la que lleva finalmente a la inversión en la prevalencia por sexos de esta enfermedad en las personas mayores, especialmente por el importante aumento de prevalencia que conlleva la edad (48). En 2015 la esperanza de vida al nacimiento de los hombres, según el INE (240), se encontraba en 79,92 años, mientras que en mujeres estaba en 85,41 años. En el inicio del periodo estudiado, se confirma esta situación, encontrándose en valores absolutos una prevalencia de 781 hombres mayores de 85 años frente a las 1506 mujeres con DM2.

Por esta razón se encuentra un desplazamiento a la derecha de la curva poblacional con DM2 femenina respecto a la masculina, esta situación se observa en el departamento Valencia Clínico Malvarrosa en todos los años del estudio. La mayor frecuencia de mujeres diabéticas con respecto a los hombres en edades avanzadas es similar a la que se aprecia en las pirámides en la población general (241).

La DM se ha registrado en las historias clínicas en sus diferentes formatos, físicos y digitales.

La ley 41/2002, de 14 de noviembre hablaba de la historia haciendo referencia a los documentos que incluía, en formato normalmente no digital. La aparición en la Comunidad Valenciana de la historia clínica electrónica, primero como ABUCASIS I recogido en *“la orden de 31 de mayo de 2000, del conseller de Sanidad, por la que se crean ficheros informatizados”*, y posteriormente en 2004 como ABUCASIS II produjo un incremento paulatino en su registro como se indicó en el IV Plan de Salud 2016-2020 de la CV (242).

El mencionado plan informaba de haber pasado de una prevalencia de DM registrada en 2009 del 6,74% hasta el 9,26% en 2014 (8,48% en mujeres y 10,07% en hombres), valores compatibles con los encontrados en nuestro estudio que aumenta desde 8,5% de DM2 hasta 9,6% en 2019, en el tipo de diabetes mayoritario, cumpliendo además con la descripción del plan de salud que comenta un incremento progresivo de registro en la historia clínica.

En nuestro estudio encontramos una variación del porcentaje de DM2 respecto al total de DM del 91% al 96%, esta evolución se debe probablemente al aumento de registro de la DM comentado y a la mejora en la tipificación de ella en la historia clínica.

El retraso de un diagnóstico de DM bien correlacionado con el tratamiento, que hemos encontrado, probablemente se deba, a la falta de tiempo o por no entenderlo imprescindible, prescribiendo junto con el tratamiento de la enfermedad que motiva la consulta, el antidiabético, procedimiento que le puede resultar más rápido dejando para futuras visitas la correcta correlación.

La tasa de mortalidad de las personas con DM2 de nuestro estudio duplica aproximadamente la tasa de mortalidad general calculada para España según datos del INE, lo que se corresponde con los datos de Eurostat para España y la Comunidad Valenciana (243), corroborando, sin necesidad de estandarizar, el mayor riesgo de mortalidad que tienen las personas con DM2.

5.2 DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS INICIALES UTILIZADOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Son muchos los artículos publicados sobre el tratamiento farmacológico de la diabetes, existiendo un consenso general, en las guías clínicas, durante los años del estudio, de iniciarlo salvo que las características del paciente lo desaconseje, con metformina en monoterapia y posteriormente ir añadiendo nuevas moléculas para conseguir el control metabólico adecuado,

con un intervalo de tiempo corto de entre 3 y 6 meses. Más de tres moléculas no insulínicas no suele recomendarse.

Se conoce a través de los estudios e informes el consumo de fármacos antidiabéticos (170) sin embargo son pocos los estudios como el presente, que estudien en la vida real como inician el tratamiento farmacológico los diabéticos tipo 2.

La gran variedad de tratamientos, vías de administración y formas farmacéuticas existentes para la diabetes (137) permiten a los facultativos múltiples combinaciones como monoterapia o terapia múltiple.

De forma mayoritaria vemos que en el departamento Valencia Clínico Malvarrosa se optó durante el periodo de estudio por iniciar el tratamiento de la DM2 con una sola presentación, con un solo principio activo o con dos, quedando residual (menos del 8%) la prescripción de más de un tratamiento con principios activos separados.

La utilización de una sola forma farmacéutica favorece la adherencia al tratamiento, puesto que las pautas complejas o múltiples de tratamiento afectan a esta especialmente en las enfermedades crónicas (244) (245) aunque también hay estudios como el de Aida Moreno en 2019 y revisiones sistemáticas como la de Del Prato publicada en 2014 (245) que no encuentran asociación entre el número de fármacos y la adherencia en diabéticos.

La metformina es el fármaco de elección más recomendado para iniciar el tratamiento en la DM2 en todos los años del presente estudio, oscilando su empleo entre el 80.9 % y el 88,1% de los pacientes, coincidiendo con las recomendaciones actuales (154) (155), añadiéndosele en el 15% de los casos ya desde el 2015 un segundo fármaco, bien dentro de la misma forma farmacéutica o añadiendo otro tratamiento. Cuando el facultativo lo considera oportuno, utiliza lo que podría entenderse como una terapia combinada precoz estudiada ocasionalmente como en el estudio VERIFY con metformina y vildagliptina frente a metformina solo, con la hipótesis de que *el “inicio temprano del tratamiento con la combinación de agentes antidiabéticos orales con mecanismos de acción complementarios puede aumentar la duración del control glucémico respecto a la monoterapia con metformina seguida de una adición gradual de agentes orales”* (245), aunque lo generalmente aceptado, excepto en casos de HbA1C muy altas (>9%), es realizar una progresión en el número de tratamientos prescritos en función del control adquirido, no demorando más de 3-6 meses su adición si no se consigue como recomienda el documento de recomendaciones del departamento del estudio (209).

En nuestro estudio, cuando se inicia el tratamiento con **más de un principio activo**, siendo uno de ellos la metformina, predomina en primer lugar esta junto con un iDPP4 y en segundo lugar con un iSGLT2. Estos fármacos son más recientes y han demostrado beneficios añadidos en determinados pacientes, con especial interés solas y en combinación con metformina (246) (247), coincidiendo con el consumo de fármacos por los pacientes diabéticos en la Comunidad Valenciana (170).

Las sulfonilureas ya poco utilizadas solas fueron el tercer tratamiento de elección al inicio, disminuyeron su uso a lo largo del periodo estudiado coincidiendo con las recomendaciones actuales (251).

Los principios activos más utilizados con metformina a lo largo del periodo del estudio son por orden, sitagliptina, vildagliptina y linagliptina pertenecientes a las iDPP4 comercializados los dos primero en 2008 y el tercero en 2010, con un incremento inicialmente discreto hasta 2014 en España según la AEMPS (244); en nuestro estudio se observa que estos tres principios activos son los que más contribuyen a la utilización de este grupo durante todo el periodo, sin embargo a lo largo de él han reducido su prescripción como inicio del tratamiento.

Las gliflozinas segundo grupo más utilizado de forma combinada, fueron comercializadas más tarde que los iDPP4, dapagliflozina en 2013 canagliflozina y empagliflozina en 2015 (245) siendo estas tres las utilizadas y a diferencia de las anteriores creciendo en su uso como primer tratamiento en el estudio especialmente la empagliflozina que es la tercera molécula más prescrita en 2019 después de sitagliptina y vildagliptina. Llama la atención que a pesar de existir combinaciones en una sola presentación de iDPP4 y de iSGLT2 con metformina, se prescriban en algunos casos de forma separada para iniciar la terapia, no se ha estudiado la causa, pero se puede conjeturar que puede haberse hecho sin interés en ello o para permitir fácilmente la sustitución del principio activo, si se requiere, sin tocar la metformina.

Solamente inician el tratamiento con más de dos principios activos no insulínicos un pequeño grupo de 14 pacientes, lo que representa solo el 0,18% de los tratamientos iniciados en el período, lo que se corresponde con la recomendación, que establece la indicación de iniciar la terapia con insulina si la HbA1c $\geq$ 9-10 %, glucemia venosa $\geq$ 300 mg/dl o el paciente presenta marcados síntomas cardinales, en el resto de los casos, salvo situaciones particulares del paciente, se insulinizan cuando se ha ido añadiendo principios activos y se comprueba que no se consigue el control metabólico con tres principios activos (246) (247)

Los tratamientos con antidiabéticos no insulínicos diferentes a las biguanidas como tratamiento inicial de la DM2 a lo largo del periodo de estudio oscila entre el 12,2% y el 7% de los pacientes que lo inician, con tendencia a la baja, los más empleados han sido la iDPP4 seguidos por los iGLT2; durante el periodo disminuyó la prescripción de los primeros y aumentaron los segundos sin llegar a alcanzarlos. Se observa que esta situación coincide con el inicio del tratamiento de estos grupos combinados con metformina.

La DM2 era denominada anteriormente como diabetes no insulino dependiente si bien a lo largo de los años una proporción importante de los diabéticos requerirán Insulina, pero inicialmente solo deben tratarse con insulina una parte de ellos como es nuestro caso y posiblemente algunos de ellos se les pueda retirar la insulina posteriormente (247). En el estudio que hemos realizado, el inicio del tratamiento con **insulina sola** se realiza entre el 4% y el 7% en el tiempo estudiado, siendo superior a los porcentajes de inicio de **insulina con otro antidiabético no insulínico** que oscila entre el 2% y el 3%; si tenemos en cuenta ambas posibilidades el inicio con insulina oscila entre el 6% y el 9%.

El inicio de la insulinización sin otros antidiabéticos no insulínicos, en nuestro caso se realiza mayoritariamente con insulina de acción prolongada (52%-83%) mayoritariamente glargina lo que coincide con las recomendaciones actuales (199) y en segundo lugar intermedia también recomendada para iniciar el tratamiento (19%) o rápida (19%), la bifásica, es la menos utilizada, siguiendo, por tanto, las recomendaciones de las guías (248). La metformina es el tratamiento de elección para empezar en la DM2 tras los cambios alimenticios y conductuales, la metformina es adecuada con la insulina mejorando el peso corporal, el control glucémico y los requerimientos de insulina (249) a pesar de lo cual solo un 1% de los pacientes del estudio inician de esta forma el tratamiento, lo que no descarta que un porcentaje mayor añadan al inicio con metformina una insulina al pasar el tiempo.

Es conocido que los registros en la historia de salud van completándose con el tiempo (242), originalmente con diferente nivel de cumplimentación de información sobre la diabetes dependiendo de su implantación, destacando entre otras la Comunidad Valenciana (250) los estudios de prevalencia de la DM como en el estudio Valencia (47), buscan el porcentaje de diabéticos conocidos y no conocidos sin embargo, no hemos encontrado estudios que recojan el retraso en el registro del diagnóstico de DM2 como en el nuestro. En nuestro estudio se tratan a los pacientes con fármacos antidiabéticos, sin diagnóstico de DM aunque su médico supiera que lo es, puesto que acaba registrándolo. Aunque hay pacientes que se diagnostican con años de retraso, lo más frecuente es que se retrasen de media menos de 4 meses, excepto en los años

2017 y 2018 tal vez por coincidir con el documento del Hospital Clínico sobre control de la diabetes que podría haber promovido el registro adecuado de diabéticos tratados varios años antes sin una concordancia adecuada del diagnóstico.

Previamente al tratamiento farmacológico de la diabetes, si el estado metabólico del paciente lo permite, se inicia el tratamiento con medidas higiénico dietéticas que permanecerán posteriormente cuando se decida iniciar el tratamiento farmacológico.

Como las guías recomiendan el cambio de tratamientos debe realizarse efectuando una valoración normalmente entre los 3 y 6 meses siempre según necesidades del paciente, si se retrasan las decisiones de cambio, nos encontramos ante una inercia clínica o terapéutica, término que fue introducido en 2001 como “la falta de inicio o intensificación del tratamiento cuando está indicado” (251).

En DM2 se ha estudiado la inercia terapéutica encontrándose en un estudio mejicano de García R., una media de 7,28 meses de media hasta ser tratados, por otra parte en un estudio de Lafata y cols. encontraron un retraso de 9,7 meses de media (252), en otro reciente estudio realizado en la Comunidad Valenciana en el ámbito de atención primaria por Ampudia-Blasco y Col, se encontró que un 42,9% de los pacientes diabéticos sufrieron inercia terapéutica, siendo la mediana en intensificar el tratamiento de 14,5 meses (253). En nuestro estudio la media durante el periodo 2015-2019 fue de solo 1,7 meses, por tanto inferior a los 3-6 meses en los que se tiene que hacer una revisión del tratamiento, encontrándonos por años que entre el 82,7% y el 86,8% (84,9%) son tratados coincidiendo con el diagnóstico y por tanto se inicia solo con medidas higiénico dietéticas el 15% de los pacientes con DM2, reduciéndose de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta la introducción de medicamentos conforme avanzan los años.

No se ha encontrado relación en el tiempo de espera hasta empezar a tratar farmacológicamente con la edad ni con el sexo de los pacientes, aspectos en los que existe discordancia en diversos estudios (254) (255) (256). Encontramos también conforme van quedando menos pacientes sin tratar la probabilidad de ser tratado farmacológicamente disminuye. Los tres primeros meses es el periodo en todos los años donde más tratamientos de inicio se prescriben.

Sin embargo, cuando estudiamos atendiendo al género, el tiempo que se tarda en instaurar tratamiento farmacológico, cuando no se hace inmediatamente, sí encontramos que las mujeres son tratadas más tarde con una diferencia estadísticamente significativa, aunque no podemos,

en este estudio, establecer si existen razones clínicas que pudieran justificarlo, aunque diversos estudios indican diferencia de estilos de vida relacionados con el sexo (257) y que las mujeres diabéticas son más cumplidoras en los tratamientos, lo que podría condicionar también una mejor respuesta a las pautas higiénico dietéticas lo que les permitió estar más tiempo sin instaurar el tratamiento farmacológico (258). Hay estudios en los que no se observa diferencia por sexo en el tratamiento de la DM (259).

En el presente estudio se observa que, aunque una mayoría reciben tratamiento con valores de HbA1c diagnósticos de diabetes, con valor estadístico significativo, también hay un número de pacientes que reciben su primer tratamiento con valores de prediabetes e incluso en unos pocos casos con HbA1c normales. Sería interesante en futuros estudios analizar si existe una relación entre la instauración del tratamiento y otros factores, tales como antecedentes personales, familiares, riesgo por obesidad o riesgo cardiovascular. Se ha encontrado en este estudio relación estadísticamente débil pero significativa entre los valores de HbA1c y el tiempo de inicio del tratamiento, a nivel general y en ambos sexos.

En nuestro estudio, se aprecia como la metformina en monoterapia es el tratamiento de elección para la diabetes con menores valores de HbA1c y cuando es más alta el médico prescribe otro tratamiento, en otros casos con mayor HbA1c elige otras moléculas, posiblemente buscando un mayor descenso de la glucemia y si aún es mayor aborda el tratamiento de forma combinada de metformina con otros principios activos. Este tipo de decisión se produce tomando juntos ambos sexos y en mujeres, sin embargo, en los hombres la elección del tipo de monoterapia no está condicionada por los valores de HbA1c, pero sí con respecto al uso de biterapia, encontrándose por tanto una diferencia de las decisiones por género.

5.3 DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS INICIALES UTILIZADOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 SEGÚN PROBLEMAS DE SALUD

INSUFICIENCIA RENAL

Según recoge la redGDPS en su algoritmo de 2018 (236), la metformina se puede administrar en la IR leve y moderada, reduciendo a la mitad su dosis cuando el filtrado glomerular es inferior a 45 ml/min y suspenderla cuando es inferior a 30 ml/min. En el presente estudio se observa también en los pacientes con insuficiencia renal una predilección de iniciar el tratamiento con metformina en mono, bi o triterapia. La metformina se recomienda como primer tratamiento

de elección en las principales guías y en el propio algoritmo de la redGDPS, con las limitaciones mencionadas en caso de caso de IR como ocurre en nuestro estudio sin diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en monoterapia ni biterapia. Solamente en 4 casos se inicia el tratamiento incorrectamente con metformina en monoterapia y 2 con más de una molécula en un rango de TFG comprendido entre 15 y 30 ml/min correspondiente a IR grave.

Los pacientes con IR que inician el tratamiento en monoterapia con FG entre 30 y 45 ml/min estuvieron entorno del 50%, sin diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres y del 58% en biterapia siendo en total 43 pacientes. En ningún caso se refirió una acidosis láctica en estos pacientes coincidiendo con el periodo estudiado, lo que refuerza la escasa frecuencia de esta complicación incluso en IR (260).

Los pacientes con IR que añaden a la metformina un segundo fármaco lo hacen de forma repartida entre iSGLT2, arGLP1 e iDPP4, siendo los dos primeros los más recomendables. Un control precoz y adecuado de los pacientes con IR podría beneficiar a estos pacientes y reducir su carga económica (261).

INSUFICIENCIA CARDIACA

La redGDPS recoge de las guías el tratamiento farmacológico de elección en caso de pacientes con DM2 e IC, recomendando añadir, en caso de necesidad preferentemente una iSGLT2 (236), muchos estudios refuerzan con limitaciones esta recomendación (188). En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con IC (84%) inician el tratamiento en monoterapia y de ellos el 71% con metformina (59,6% del total), cuando se inicia con dos moléculas, solamente el 12% son Glifozinas, un 16% con insulinas y el resto metformina con fármacos relacionados con las incretinas (arGLP1 ó iDPP4) que no se desaconseja en la IC (262)

Son pocos los pacientes con DM2 junto con IC e IR que inician el tratamiento farmacológico en el periodo del estudio, incluso con este triple problema de salud, se elige mayoritariamente iniciarlo en monoterapia con metformina, solo contraindicada en TFG<30 ml/min y solo una mujer lo hace con empaglifozina en monoterapia.

Atendiendo a la redGDPS el tratamiento farmacológico de elección en la DM2 cuando también existe una enfermedad isquémica cardiovascular es la metformina a la que se le añadiría un arGLP1 ó un iSGLT2. Esta recomendación se cumple en nuestro estudio con pacientes que han sufrido una angina de pecho o un IMC en monoterapia, con la utilización

mayoritaria de metformina en hombres y mujeres, mientras que en biterapia aunque se utiliza mayoritariamente la metformina, como segunda molécula se utiliza arGLP1, iDPP4 y iSGLT2, nuestro estudio se aproxima más a las recomendaciones de utilización de fármacos de reconocido beneficio cardiovascular que en otros incluso con ingreso hospitalario (263)

EDAD >75 AÑOS

En las personas mayores, es importante evitar las hipoglucemias manteniendo un control adecuado a su edad, para ello se recomiendan la metformina y las iDPP4 (236), aunque también hay que atender a las otras patologías que puedan tener (233), en nuestro caso se ha puesto en evidencia una mayor utilización de metformina en los menores de 75 años, probablemente por la existencia de otros problemas como la intolerancia digestiva, disgeusia, falta de apetito, déficit de vitamina B12 e IR que requerirán vigilancia y pueden afectarse con metformina. Respecto a los iDPP4 no existe evidencia de diferencia estadísticamente significativa aun teniendo beneficios en edad avanzada (264)

DM2 Y OBESIDAD

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para la DM2, de ahí el interés en la pérdida de peso en estos pacientes (265).

Aunque en los últimos tiempos han aparecido moléculas que no modifican el peso e incluso algunas que lo disminuyen (iSGLT2 y arGLP1) y que se recomiendan en estos pacientes añadidas a la metformina cuando requieran un segundo tratamiento, los médicos en nuestro estudio prescriben como inicio del tratamiento, en forma de monoterapia y combinada con otras moléculas mayoritariamente la metformina, recomendada por la redGDPs en la DM2 con obesidad como primer tratamiento, ya que no afecta al peso e incluso puede favorecer su pérdida, no incrementa la insulina plasmática y beneficia el perfil lipídico (266) y posiblemente presenta otros beneficios añadidos (267).

Las moléculas más frecuentes que se añaden a la metformina al inicio del tratamiento corresponden a los grupos que no incrementan el peso (iDPP4 recomendada en mayores) y las que lo disminuyen (arGLP1 e iGLT2) además de insulinas.

5.4 DESCRIPCIÓN DE LOS PRIMEROS CAMBIOS DE TRATAMIENTOS EN PACIENTES TRATADOS CON METFORMINA

En general los criterios para cambiar el tratamiento farmacológico en la DM2 coinciden con los criterios para combinarlos desde el principio (170). El inicio del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus se realiza mayoritariamente con metformina especialmente en monoterapia, fármaco situado en el primer escalón de las guías clínicas existentes en el periodo de estudio. La modificación de este tratamiento en nuestro estudio se realiza, en general, tras un largo periodo de tiempo, ya que supera de media el año, sin diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres y sin encontrarse concordancia entre los valores últimos de la HbA1c y el tiempo que se tarda en hacer el cambio, posiblemente porque el facultativo tiene en cuenta otros muchos factores no incluidos en este punto del estudio.

En el estudio se comprueba que los facultativos no encuentran beneficio en la sustitución por otro medicamento en monoterapia, confiando más en la metformina sola que en cualquier otro. Si deciden la sustitución de metformina por otras moléculas, lo hacen de forma combinada, pero sobre todo lo que hacen de forma mayoritaria es añadir una segunda molécula a la metformina que ya estaba tomando.

Las nuevas moléculas que se añaden de formas mayoritaria son las de última aparición de interés con las enfermedades crónicas más frecuentes sobre todo en las personas mayores en las que coincide una mayor prevalencia de la DM2 y estas otras enfermedades crónicas, concretamente y en este orden iDPP4> iSGLT2> arGLP1 con bastante diferencia entre ellos, coincidiendo con la prescripción que se realiza en los tratamientos de inicio en biterapia con metformina en los años 2018 y 2019 como se ha visto en la ilustración 85, lo que parece indicar que el médico, basándose en criterios clínicos, tiene en estos años la misma preferencia de grupos farmacológicos para iniciar el tratamiento en biterapia con metformina que para iniciar con metformina y complementarla después con un segundo principio activo.

5.5 LIMITACIONES Y PROPUESTAS DE FUTURO

Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en datos personales, sanitarios y demográficos, cuenta con las habituales limitaciones fruto del incompleto e impreciso registro de los mismos; por otro lado, el trabajar con datos de vida real (RWD) aporta un importante valor para dar respuesta a los objetivos específicos de este estudio.

El estudio se limita a un departamento de la Comunidad Valenciana no necesariamente extrapolable a otras poblaciones; no obstante, permite dar luz a la variabilidad no explicada en el manejo de los pacientes con DM2 y posibilita la intervención directa, al menos en la población de estudio. Además, los resultados de este estudio podrían replicarse de forma sencilla a nivel de toda la CV.

Hay algunos aspectos novedosos que se recogen en documentos posteriores como la Guía de la ADA 2022 que no pudieron ser aplicados por los facultativos y por tanto no deben considerarse una desviación en el estudio, basado en la información conocida en el periodo de estudio.

La Guía mencionada, conocida ya en diciembre de 2021, introduce el abordaje terapéutico de primera línea con un iSGLT2 o un arGLP-1 en pacientes de alto riesgo por enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, enfermedad renal crónica (ERC) o insuficiencia cardíaca, independientemente de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) inicial.

También apoya el uso de metformina en prevención, en prediabetes de adultos con $IMC \geq 35$ Kg/m² y $GB \geq 110$ mg/dl y $HbA1c \geq 6\%$ y en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional. Sin embargo, no deja de reconocer la utilidad de la metformina como terapia inicial al igual que durante el periodo de estudio. Tampoco se han recogido la influencia de las últimas nuevas tecnologías para el control de la DM2 que han avanzado en los últimos años y el interés del control del sobrepeso independiente de los valores de la HbA1c que recoge la guía ADA 2022. (268)

Por tanto, la carga de conocimientos no ha variado de forma significativa en lo que concierne al valor del presente trabajo.

Por otra parte, la diabetes mellitus y su abordaje global y farmacológico es un campo tan amplio que aún en estudios exhaustivos como el presente, se queda gran parte sin poder ser abordado. En esta tesis aun llegando al nivel de principio activo no se ha podido abordar la idoneidad como tratamiento en relación a las propiedades que los diferencian incluso dentro de un mismo grupo y por tanto la idoneidad en relación a las múltiples características individuales de los pacientes, lo que representa un desafío a la vez que una propuesta de futuro para este investigador u otros a los que les interese.

6.CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

En base a los objetivos planteados, y tomando principalmente como referencia el documento de la redGDPs por ser del ámbito de atención primaria y reunir los criterios recogidos en las principales guías clínicas del momento, las conclusiones alcanzadas en esta investigación son las siguientes:

1. La prevalencia de la DM2 conocida en la población fue de 9,6% en 2019 en el departamento Valencia Clínico Malvarrosa en concordancia con los encontrados en otros estudios sobre la Comunidad Valenciana.
2. La prevalencia mayor en hombres que en mujeres, con una relación de 52% y 48% respectivamente, al inicio del estudio, se corresponde a lo encontrado en otros estudios.
3. La DM2 se relaciona con una tasa de mortalidad mayor que la descrita para la población general.
4. El inicio del tratamiento se realizó en el periodo estudiado mayoritariamente con una sola presentación 82%, incluso aunando distintos principios activos.
5. El inicio del tratamiento farmacológico con metformina fue de elección, como está recomendado, en los pacientes con DM2 como monoterapia y en un 15% coincidiendo con uno o varios principios activos.
6. La metformina se combina con mayor frecuencia con los fármacos más novedosos IDPP4 y ISGLT2 con un avance porcentual de estos últimos.
7. Durante el periodo de estudio, entre un 6% y un 9%, inician el tratamiento de la DM2 con insulina sola o combinada
8. El inicio del tratamiento con insulina se hace, mayoritariamente, entre el 52% y el 83%, con insulina de acción prolongada, según recomendaciones.

9. En el departamento Valencia Clínico Malvarrosa, una parte de los pacientes iniciaron el tratamiento antes de registrarse el diagnóstico de DM llegando en 2019 a diagnosticarse un 8,5% de pacientes que ya estaban tratados de esta enfermedad.

10. En el 84,9% de los pacientes con DM2 se les instaura tratamiento farmacológico coincidiendo con el registro del diagnóstico, en estos casos no existe tiempo de prescripción de medidas higiénico-dietéticas registradas como tratamiento único.

11. El 15% de los diagnosticados, cuando no se instaura inmediatamente el tratamiento farmacológico lo inician de media 1,7 meses después, dentro del periodo recomendado para la revisión del control del paciente, solo con las medidas higiénico-dietéticas, sin encontrarse relación con la edad, aunque sí con el sexo, tardándose más en las mujeres.

12. En la mayoría de los pacientes, la HbA1c justifica el tratamiento farmacológico para la DM2, relacionandose la elección de metformina sola con una HbA1c menor (media 6,4% en mujeres y 6,5% en hombres) y la biterapia con el género masculino (6,5% en hombres).

13. En 6 pacientes se inició el tratamiento con metformina sola o en combinación existiendo IR grave y una TFG comprendida entre 15 y 29 ml/min no respondiendo a las recomendaciones y 43 pacientes con una TFG entre 30 ml/min y 44 ml/min iniciaron con metformina sola o con otros principios activos, mayoritariamente iSGLT2, arGLP1 e iDPP4 respondiendo mayoritariamente en estos casos a las recomendaciones. Ningún paciente desarrolló acidosis láctica.

14. En los pacientes con DM2 e IC el 84% inician el tratamiento en monoterapia y de ellos el 71% con metformina, cuando se añadieron otras moléculas fueron mayoritariamente relacionadas con las incretinas (arGLP1 e IDPP4). Por lo que solo se cumplió parcialmente las recomendaciones que apuntarían también a Glifozinas como segunda molécula.

15. Son pocos los pacientes con DM2, IC e IR que inician el tratamiento haciéndolo mayoritariamente con metformina.

16. Los pacientes con DM2 y enfermedad isquémica (infarto o angina de pecho) lo hacen de forma mayoritaria siguiendo las recomendaciones.

17. En los mayores de 75 años hay una reducción del inicio con metformina aun siendo mayoritaria su utilización.

18. En los pacientes obesos con DM2 se cumple mayoritariamente la recomendación de empezar con metformina y en caso de necesidad se priorizan los iDPP4 frente a la recomendación de añadir iSGLT1 y arGLT2, también en algunos casos inician el tratamiento con insulina.

19. La ampliación del tratamiento farmacológico cuando se ha iniciado con metformina, se hace mayoritariamente en forma de biterapia (88%) prefiriéndose los nuevos grupos farmacológicos iDPP4> iSGLT2> arGLP1.

20. El estudio muestra un cumplimiento mayoritario de las recomendaciones de las Guías clínicas recogidas por la redGDPs en los pacientes diabéticos en general y con otras patologías o condiciones personales.

7.BIBLIOGRAFIA

7 BIBLIOGRAFIA

1. Grimaldi A. Polidipsia-Poliuria. EMC - Tratado de Medicina. 2012; 16(2): p. 1-2.
2. García García E. Diabetes insípida. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 1: p. 49-62.
3. Kerner W, Brückel J, Association, German Diabetes. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014 Julio; 122(7): p. 384-386.
4. Rojo J, Díaz A. El término diabetes: aspectos históricos y lexicográficos. Panace@. 2004 Marzo; 5(15): p. 30-36.
5. Loriaux D, Lynn MD, PhD. Diabetes and The Ebers Papyrus: 1552 B.C. The Endocrinologist. 2006 abril; 16(2): p. 55-56.
6. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi Med J. 2002 Abril; 23(4): p. 373-378.
7. Chiquete E, Nuño González P, Panduro Cerda A. Perspectiva histórica de la diabetes mellitus. Comprendiendo la enfermedad. Investigación en Salud. 2001 Marzo; 3(99): p. 5-10.
8. Sanchez-Rivero G. Historia de la Diabetes. Gac Med Bol. 2007; 30(2): p. 74-78.
9. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2013 Agosto; 13(3): p. 368-370.
10. Ferrer Arnedo C, Orozco Beltran D, Roman Sanchez P. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. 1st ed. Publicaciones CD, editor. Madrid: MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD; 2012.
11. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2016 Octubre; 388(10053): p. 1659-1724.
12. Tres Castro Lopez EM, Galiana Sanchez ME, Bernabeu Mestre J. Transición epidemiológica-nutricional y cambios demográficos en la España contemporánea. Panoramasocial. 2016;(23): p. 63-71.
13. Who. Evolución de la seguridad sanitaria. Who; 2007.
14. Vallin J, Mesle F. Convergences and divergences in mortality: A new approach of health transition. Demographic Research. 2004 Abril; 2(2): p. 11-44.
15. Instituto Nacional de Estadística. INE. [Online].; 2020 [Consultado 4 Abril 2021]. Disponible en: <https://ine.es/mapas/svg/indicadoresDefuncionCausa.htm> .
16. Comisión Europea. Enfermedades crónicas y de alta prevalencia. [Online]. [Consultado 2021 Abril 4]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/overview_es .

17. Who. Causes of death 2008: data sources and methods. Geneva: World Health Organization, Department of Health Statistics and Informatics; 2011.
18. Organización mundial de la salud. 61ª Asamblea Mundial de la Salud. Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: aplicación de la estrategia mundial. OMS, Secretaría ; 2008.
19. Aviles Martínez M J, Cuevas Cuerda MD, Zafra Galán E. Estrategia para la atención a los pacientes crónicos en la Comunitat Valenciana. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2014.
20. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care. 2020 January; 43(1): p. 14-31.
21. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Clasificación de la diabetes mellitus. Guías ALAD. [Online].; 2019 [Consultado 15 abril 2021]. Disponible en: https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf .
22. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. [Online]. Genove; 2019 [Consultado 10 abril 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus> .
23. Ferré M. et al. La diabetes de tipo LADA. Una entidad a considerar en atención primaria de salud. Atención primaria. 2003; 31(1): p. 142.
24. Landin-Olsson M. Diabetes autoinmune latente en adultos. Ann N Y Acad Sci. 2002 Abril; 958: p. 112-116.
25. Calsolari MR, Rosário PW, Reis JS, Silva SC, Purisch S. Diabetes auto-imune latente do adulto ou diabetes melito tipo 2 magro? Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008 Marzo; 52(2).
26. Oliveira SC, Neves JS, Pérez A, Carvalho D. Maturity-onset diabetes of the young: From a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management. Endocrinol Diabetes Nutr. 2020 Febrero; 17(2): p. 137-147.
27. Sánchez-Malo MJ, Arrudi-Moreno M, Lou-Francés GM. MODY 3 diabetes, not every early onset diabetes is type 1 diabetes. Diabetes Nutr. 2019 Abril; 66(4): p. 271-272.
28. redGDPS, Fundación. Definición de prediabetes y población de riesgo. [Online].; 2018 [Consultado 5 abril 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/definicion-de-prediabetes-y-poblacion-de-riesgo-20180907> .
29. Instituto aragonés de ciencias de la salud. Guíasalud. Prediabetes. [Online].; 2013 [Consultado 5 abril 2021]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/egpc/diabetes-tipo-2-prediabetes/> .
30. Instituto aragones de Ciencias de la Salud. RedGDPS. Diagnóstico y cribado. Guía Salud. [Online].; 2013 [Consultado 5 abril 2021]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/egpc/diabetes-tipo-2-diagnostico-y-cribado/#:~:text=En%20personas%20a%20partir%20de,de%20DM2%20anual%20media nte%20GBP> .

31. Birules Pons M, Fernández Fernández I, Miembros del Grupo de Diabetes de la semFYC. Criterios de cribado y diagnóstico de diabetes mellitus. Atención Primaria. 2003 marzo; 31(5): p. 334-336.
32. RedGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Cribado de diabetes e intervenciones preventivas. [Online].; 2018 [Consultado 5 abril 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/3-cribado-de-diabetes-e-intervenciones-preventivas-20180917> .
33. Ismail S. Criterios diagnósticos de la glucemia basal alterada: Diabetes Práctica. [Online].; 2019 [Consultado 7 abril 2021]. Disponible en: <http://www.diabetespractica.com/public/numeros/articulo/474> .
34. Barquilla Garcia A, et al. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes para el manejo de la Diabetes Mellitus. Revista medicina familia SEMERGEN. [Online].; 2010 [Consultado 7 abril 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359310002157> .
35. Serrano Martín R. ¿Cuáles son los criterios de prediabetes? Guía de actualización en diabetes. RedGDPS. [Online].; 2015 [Consultado 6 Abril 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P7.pdf> .
36. RedGDPS. Definición de prediabetes y población de riesgo. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. [Online].; 2018 [Consultado 7 Abril 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/definicion-de-prediabetes-y-poblacion-de-riesgo-20180907> .
37. Silvio E, Inzucchi MD. Clinical practice. Diagnosis of diabetes. N Engl J Med. 2012 Agosto; 9(367): p. 542-550.
38. World Heart Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/report-hba1c_2011_edited.pdf; 2011.
39. International Expert Committee. Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. [Online].; 2009 [Consultado 4 abril 2022]. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/32/7/1327> .
40. Barquilla Garcia A. Actualización breve en diabetes para médicos de atención primaria. Rev Esp Sanid Penit. 2017; 19: p. 57-65.
41. Boletín terapéutico andaluz. CADIME. Nuevos antidiabéticos no insulínicos: seguridad cardiovascular. [Online].; 2019 [Consultado 12 abril 2020]. Disponible en: <https://cadime.es/bta/bta/330-nuevos-antidiab%C3%A9ticos-no-insul%C3%ADnicos-seguridad-cardiovascular.html> .
42. redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Objetivos de control. [Online].; 2018. [Consultado 12 abril 2020] Disponible en: <http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/5-objetivos-de-control-20180917> .
43. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Documento de abordaje integral de la diabetes tipo II. [Online].; 2019 [Consultado 22

abril 2021]. Disponible en:

https://www.seen.es/docs/apartados/791/Abordaje%20Integral%20DM2_SEEN_2019_OCT_ISBN%20.pdf.

44. CHO NH et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 Feb 26; 138: p. 271-281.
45. Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad. Los sistemas sanitarios en los países de la unión Europea. Características e indicadores de salud 2017. [Online].; 2020 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/presentacion_es.pdf.
46. Soriguer F, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan; 55(1): p. 88-93.
47. Catalá Bauset M, Gírbés Borrás J. Estudio Valencia: Investigación de la prevalencia de la Diabetes Mellitus y Síndrome Metabólico. Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2006-2010: Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana; 2010.
48. Rojo Martínez G, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Scientific Reports volume*. 2020 Feb;(2765).
49. Carrera Boada C. A., Martínez-Moreno J. M. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo "insulin resistance-secretion deficit. *Nutrición Hospitalaria*. 2013; [Online].; 2020 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000800012&lng=es.
50. Francisco Perez RB. Epidemiology and physiopathology of Diabetes Mellitus type 2. *REV. MED. CLIN. CONDE*. 2009; 20(5): p. 565 - 571.
51. Diabetes prevention program research group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *The New England Journal of Medicine*. 2002 Feb; 346(2): p. 393-403.
52. Picón MJ, Tinahones FJ. Factores genéticos frente a factores ambientales en el desarrollo de la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología*. 2010 Aug; 26(4): p. 268-269.
53. Taylor R. Type 2 Diabetes etiology and reversibility. *Diabetes care*. 2013 Apr; 36(4): p. 1047-1055.
54. Martínez Candela J. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2? *Guía redgdp* 2016. 2015 Jun; p. 16-18. Disponible en: <https://redgdp.org/gestor/upload/GUIA2016/P3.pdf>.
55. Palacios A, Durán M, Obregón O. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Revista venezolana de endocrinología y metabolismo*. 2012; 10(1): p. 34-40

56. Pérez Rodríguez A, Berenguer Gouarnaluses M. Algunos determinantes sociales y su asociación con la diabetes mellitus de tipo 2. MEDISAN. 2015 Oct; 19(10): p. 1268-1271.
57. Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. An Fac med. 2013; 74(4): p. 315-320.
58. Ramos Molina B, Macías-González M, Tinahones FJ. Hígado graso no alcohólico y diabetes tipo 2: epidemiología, fenotipo y fisiopatología del paciente con diabetes e hígado graso no alcohólico. Endocrinología y Nutrición. 2017; 1(2): p. 16-20.
59. Haffner SF. Relationship of Metabolic Risk Factors and Development of Cardiovascular Disease and Diabetes. Obesity a research Journal. Sep 6 Sep 2012.
60. Gutierrez Rodelo C, Roura Guiberna A, Olivares Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. Gaceta Médica Mexicana. 2017; 153: p. 2014-2018.
61. Soriano Tarraga C et al. Asociación epigenética del gen TXNIP a diabetes mellitus tipo 2 y a hiperglicemia. Genetica Médica News. 2016 Feb 12.
62. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Fisiopatología de la nefropatía diabética: una revisión de la literatura. Medwave. 2017 1-2; 16(1).
63. Rehan MK. Epigenetics and diabetes mellitus. The Egyptian Journal of Internal Medicine. 2016; 28: p. 39–51.
64. Shah AP. Manual MSD. Version para profesionales. [Online].; 2019 [Consultado 28 abril 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-urogenitales/s%C3%ADntomas-de-los-trastornos-urogenitales/poliuria> .
65. Pérez López G., González Albarrán O., Cano Megías M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Nefrología. 2010; 30(6): p. 599-714.
66. Mohapatra N, Soreng P, Mohanty DP, Mohapatra G. Infections in type 2 diabetic patients and its correlations with glycosylated haemoglobin in a tertiary care teaching hospital. International Journal of Research in Medical Sciences. 2019 . [Online].; 2019 [Consultado 28 abril 2021]. Disponible en: <https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/7466/5249>.
67. Velilla-Zancadal SM, Prieto-Díaz MA. Prurito en un paciente diabético, ¿indicador de lesión de órgano diana? Revista Cubana de Medicina General Integral. 2014; 30(4): p. 498-501.
68. Malo García F., redGDPS, Fundación, GUIA 2016. [Online].; 2015 [Consultado 2 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/CAP10.pdf> .
69. Zhao Y, Campbell CR, Fonseca V, Shi L. Impact of Hypoglycemia Associated With Antihyperglycemic Medications on Vascular Risks in Veterans With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2012 May; 35(5): p. 1126-1132.

70. León Espitia MA. Impacto cardiovascular de la hipoglicemia. Revista colombiana de Cardiología. 2017; 24(4): p. 376-381.
71. Alarez Rodriguez E. Urgencias y emergencias endocrinológicas y hematooncológicas. Manejo del paciente con. In Experto universitario en patología médica urgente.: Editorial médica panamericana.
72. Tavera Hernández M, Coyote Estrada N. Cetoacidosis diabética. Anales Médicos. [Online].; [Consultado 22 abril 2021]. 2006 Oct; 51(4): p. 180-187 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2006/bc064f.pdf>.
73. Ortega Millán C. Las otras complicaciones de la diabetes mellitus. Diabetes practica. 2014; 5(3): p. 97-105. Disponible en: http://www.diabetespractica.com/files/docs/publicaciones/141872889002_Editorial_5-3.pdf.
74. León Regal M, González Otero L, González Otero Z, de Armas-García J, Urquiza Hurtado A, Rodríguez Caña G. Etiology and Pathogenesis of Diabetic Microangiopathy. Revista Finlay. 2013 Dec; 3(4): p. 241-253.
75. Sanchez Fuentes D. Complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus Tipo 2. In SEMI , editor. Protocolos Diabetes Mellitus Tipo 2. p. 101-120 [Online].; 2019 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-6_6.pdf.
76. Navarro Gonzalez JF, Mora Fernandez C, Gorriz Teruel JL, Martinez Castelao A. Etiopatogenia, fisiopatología e historia natural de la nefropatía diabética. SCRIB. [Online].; 2018 [Consultado 5 mayo 2021]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/434549728/Nefropatia-DBT-Fisiopato> .
77. Elbert A. Nefropatía diabética. [Online]. [Consultado 5 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/NefropatiaDiabetica.pdf> .
78. Martinez Castelao A, Navarro Gonzalez JF, Gorriz Teruel JL. Diabetes y enfermedad renal crónica. In CQ RN. Diabetes y enfermedad renal crónica.: Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología; 2012.
79. Fundación redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Nefropatía diabética. [Online].; 2018 [Consultado 5 mayo 2021] . Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/28-nefropatia-diabetica-20180917> .
80. Wei W, Lo A. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology. International Journal of Molecular Science. 2018 Jun; 19: p. 1-14.
81. Aliseda D, Berástegui L. Retinopatía diabética. Anales Sis San Navarra. [Online]. [Consultado 5 mayo 2021]. 2008; 31: p. 23-34 Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600003.

82. Pop Busui R. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. [Online].; 2017 [Consultado 11 abril 2021]. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/40/1/136> .
83. Pfannkuche A, Alhajjar A, Ming A, Walter I, Piehler C, Mertens PR. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative "diabetes and nerves". Endocrine and Metabolic science. 2020; 1: p 1-2.
84. Matuszewski W, Bandurska Stankiewicz E, Wiatr Bykowska D, Mysza Podgórska K, Kamińska U. Diabetic neuropathy. Polish Annals of Medicine. 2013 Dec; 20(2): p. 154-159.
85. Ortega Millán C. Tratamiento de la neuropatía autonómica diabética. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria. [Online].; 2005 [Consultado 22 abril 2021] Nov; 12(9): p. 618-630. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134207205712664>.
86. Repáraz Asensio L, Sánchez García-Cervigón P. El pie del diabético. Anales Medicina Interna. 2004; 21: p. 417-419.
87. Jurado J, Caulab J, Maria Pou i Torelló J. Selección de riesgo y diagnóstico de la polineuropatía diabética. Validación metodológica de nuevos sistemas. Atención Primaria. 2006 Jun; 38(2): p. 116-121.
88. Fundación redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Neuropatía diabética. [Online].; 2018 [Consultado 7 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/29-neuropatia-diabetica-20180917> .
89. Inzucchi S, Rosenstock J, Umpierrez G. Neuropatía diabética. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016 Nov; 97(5): p. 36 Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/5/36A/2536295>.
90. Samper Bernal D, Moneris Tabasco MM, Homs Riera M, Soler Pedrola M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. Revista sociedad española del dolor. 2010; 17(6): p. 286-296.
91. Thomas B. Diabetes Mellitus. Complicaciones secundarias. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition. 2nd ed.: Academic Press; 2003.
92. Isea J, Viloria J, N CP, M JG. Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíacas, vasculocerebrales y enfermedad arterial periférica. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2012; 10(1): p. 96-110.
93. Cases A. Enfermedad macro y microvascular en la diabetes mellitus tipo 2. Revista de Nefrología. 2002; 22(5): p. 406-411.
94. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clinical Diabetes. 2008 Apr; 26(2): p. 77-82.
95. Arrieta F et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Riesgo Cardiovascular de la

Sociedad Española de Diabetes (SED, 2018). Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2018 5-6; 30(3): p. 137-153.

96. Clemente JMG, Cabot GL. Parámetros de control glucémico: nuevas perspectivas en la evaluación del diabético. Medicina Clínica. 2010 Sep; 135(2): p. 15-19.
97. Colussi G, Porto AD, Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: lights and shadows about causality. Journal of Human Hypertension. 2020 Oct; 34: p. 91–93.
98. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019 Jul; 99(6): p. 362-369.
99. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States. Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. Circulation. 2004 Jul; 110: p. 738–743.
100. Hernandoa FJS, Conejeroa AM. Peripheral Artery Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Revista española de cardiología. 2007 Sep; 6(9): p. 969-982.
101. Norgren L, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). [Online].; 2007 [Consultado 8 mayo 2021]. Disponible en: [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(06\)00535-1/fulltext#articleInformation](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(06)00535-1/fulltext#articleInformation) .
102. Marinez Vila E, Murie Fernandez M, Pagola I, Irimia P. Enfermedades Cerebrovasculares. Medicine. 2011; 10(72): p. 4871-4881.
103. Collazos MM. acnweb.org. [Online]. [Consultado 4 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.acnweb.org/guia/g1c12i.pdf> .
104. Bae HJ, Lee J, Park JM, Kwon O, Koo JS, Kim BK, Pandey DK. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. Cerebrovasc Dis. 2007; 24(4): p. 355-360.
105. Zhou H, Zhang X, Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. BJBMS. 2014 Nov; 14(4): p. 185-190.
106. Tejada García J, Redondo Robles L. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en los pacientes con diabetes. Avances en Diabetología. 2010; 26: p. 397-402.
107. González Hernández A, Fabre Pia O, López Fernández JC, Díaz Nicolás S, Cabrera Hídalgo A. Risk factors, etiology and prognosis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. Revista Clínica Española. 2008; 208(11): p. 546-550.
108. Pérez PJ. Fundación Española del corazón. [Online]. [Consultado 17 mayo 2021]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatia-isquemica.html> .
109. Organización mundial de la salud. Las 10 principales causas de defunción. [Online].; 2020 [Consultado 17 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> .

110. Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España 2017. Información y estadísticas sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2020.
111. Codinach Huix P, Freixa Pamias R. Miocardiopatía diabética: concepto, función. *Anales Medicina Interna*. 2002; 19(6): p. 313-320.
112. Aleman L, Ramírez-Sagredo A, Ortiz-Quintero J, Lavandero S. Diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica: fisiopatología, regulación génica y futuras opciones terapéuticas. *Revista Chilena de Cardiología*. 2018; 37: p. 42-54.
113. José Aníbal Manfredi Carabetti, J. De la diabetes a la insuficiencia cardíaca ¿Existe la miocardiopatía diabética? *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020; 27(2): p. 12-16.
114. Carabetti JAM. Cardiomiopatía diabética. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2017 Dec; 32(3): p. 264-276.
115. Vera NC, Estany ER, Ruiz MA. Diabetic cardiomyopathy, what we know today. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2018; 24(1).
116. Kozakova M, Morizzo C, Fraser AG, Palombo C. Impact of glycemic control on aortic stiffness, left ventricular mass and diastolic longitudinal function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2017 Jun; 16(78).
117. Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. [Online].; 2016 [Consultado 16 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.115.003643> .
118. Li L, Wan Xh, Zhao Gh. Meta-analysis of the risk of cataract in type 2 diabetes. *BMC Ophthalmology*. 2014 Jul; 14(94).
119. Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2019 Mar; 10(3): p. 140–153.
120. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. *Diabetic Medicine*. [Online].; 2004 [Consultado 16 mayo 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-5491.2004.01173.x> .
121. Simone de Voogd MD et al. Is Diabetes Mellitus a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2006; 113(10): p. 1827-1831.
122. Leonardo Lidid A, Mario Mora V, Tamara Ramírez P. Necrosis papilar renal: El diagnóstico de un clásico en la era de la tomografía multidetector. *Revista chilena de radiología*. 2010; 6(3): p. 128-133.
123. Valdez FA, Osorio MU, Arroyo C, Soto-Vega E. A comprehensive review of urologic complications in patients with diabetes. *SpringerPlus*. 2014 Sep; 3(549).
124. Fajre X, Pérez L, Pardo J, Dreyse J, Herane MI. Manifestaciones cutáneas de diabetes mellitus. Cross sectional search for skin lesions in 118 diabetic patients. *Revista médica de Chile*. 2009; 137(7): p. 894-899.

125. Fuentes Nava AG, M.A. Mondragón Chimala. La importancia de la piel en la diabetes mellitus. Medicina e investigación. 2015 Jun; 3(1): p. 61-73.
126. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Hypertension and Obesity. 2018 Feb; 12.
127. Mameli C et al. An update on the assessment and management of metabolic syndrome, a growing medical emergency in paediatric populations. Pharmacological Research. 2017 May; 119: p. 99-117.
128. Grundy M. Metabolic Syndrome Pandemic. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology logo. 2008 May; 28: p. 629–636.
129. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. [Online]. [Consultado 16 abril 2022]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/es/web/dgcal/sistema-de-informacion-poblacional-sip-> .
130. Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN. alianzaporladiabetes. [Online].; 2020 [Consultado 19 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.alianzaporladiabetes.com/arxius/imatgesbutlleti/Abordaje-multifactorial-paginado.pdf> .
131. redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Fármacos disponibles y mecanismo de acción. [Online].; 2018 [Consultado 19 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/10-farmacos-disponibles-y-mecanismo-de-accion-20180917> .
132. Ionescu Tirgoviste C. Insulin, the Molecule of the Century. Archives of Physiology and Biochemistry. 2008 Oct; 104(7): p. 807-813.
133. Villanueva Meyer M. Galenus. El descubrimiento de la insulina y los protagonistas de un gran avance: Banting, Macleod, Best, Collip y Paulescu. [Online].; 2008 [Consultado 19 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.galenusrevista.com/?El-descubrimiento-de-la-insulina-y> .
134. Bailey JC. Metformin: historical overview. Diabetologia. 2017 Sep; 60(9): p. 1566-1576.
135. Aldana DÁ, Bebert YR. Docplayer. [Online]. [Consultado 19 mayo 2021]. Disponible en: <https://docplayer.es/6273574-Historia-de-la-diabetes-mellitus-cronologia.html> .
136. Aylwin CG. New drugs for treatment of diabetes mellitus. Revista clínica médica Las Condes. 2016 Mar; 27(2): p. 235-256.
137. White, Jhon. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. Diabetes Spectrum. 2014 May; 27(2).
138. White JR. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. Diabetes spectrum. 2014 May; 27(2): p. 82-86.
139. CEVIME. Actualización del tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la Diabetes Tipo II. INFAC. 2021; 29(5): p. 40-51.

140. Seguí M, C. Escobar C, División JA. Guías en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Avances en Medicina. 2015 Sep; 41(6): p. 334-342.
141. Fundación catalana de farmacología. Nuevos hipoglucemiantes: sin noticias de eficacia y nuevos efectos adversos. Butlletí groc. 2015 7-9; 28(3): p. 11-14.
142. Arroyo D, Goicoechea M. Nefrología al día. [Online].; 2020 [Consultado 28 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-farmacos-antidiabeticos-orales-e-insulinas-330> .
143. Álvarez-Guisasola F, et al. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. Atención primaria. 2019 8-9; 51(7): p. 442-451.
144. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The lancet. 1998 Sep; 352(9131): p. 837-853.
145. Contreras F, et al. Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2002 Jul; 1(2): p. 148-155.
146. Jiménez SM. Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico intensivo en la diabetes mellitus tipo 2 (1ª parte). Diabetes Práctica. 2016; 7(3): p. 113-168.
147. Salazar García JL. Comunicación médica continuada. [Online].; 2019 [Consultado 28 mayo 2021]. Disponible en: <https://med-cmc.com/sulfonilureas-la-clase-terapeutica-que-llego-para-quedarse/> .
148. Alvarez RMP. Sulfonilureas, su uso actual en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II. Diagnóstico. 2020 Mar; 59(1): p. 16-19.
149. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetología. 2017 Sep; 60(9): p. 1566-1576.
150. AEMPS. Fichas técnicas CIMA AEMPS. [Online]. [Consultado 28 mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68167/FT_68167.html .
151. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge. Journal of Research in Medical Sciences. 2014 Jul; 19(7): p. 658–664.
152. Metformina: más allá del control glucémico. Médicas UIS. 2017; 30(1): p. 57-71.
153. An H, He L. Current Understanding of Metformin Effect on the Control of Hyperglycemia in Diabetes. Journal on endocrinology. 2016 Jan; 228(3): p. 97–106.
154. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. JAMA. 2019 Apr; 321(19): p. 1926-1927.
155. Sáenz Calvo A et al. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. Atención Primaria. 2005; 36(4): p. 183-193.

156. redGDPS. La metformina reduciría el riesgo de cáncer de colon en los pacientes con diabetes. [Online].; 2017 [Consultado 30 mayo 2021]. Disponible en: <http://redgedaps.blogspot.com/2017/02/la-metformina-reduciria-el-riesgo-de.html?m=1> .
157. Arocha Rodolfo JI, Amair Maini P. Metformina en enfermedad renal diabética: estado actual. Revista Colombiana de Nefrología. 2017; 4(2): p. 188-189.
158. CIMA. Fichas técnicas. AEMPS. [Online]. [Consultado 1 junio 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68167/FT_68167.html .
159. Valverde CAV, Noda MF, García I. Nuevas evidencias del uso de la metformina en el tratamiento del cáncer. Revista Cubana de Endocrinología. 2016; 27(3): p. 80-90.
160. Hernández Yero JA. Obesidad, cáncer y metformina. Revista Cubana de Endocrinología. 2016; 27(3): p. 1-3.
161. kirpichnikov D, Macfarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. Ann Intern Med. 2002; 137: p. 25-33.
162. Moelands SVL, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, De Grauw WJC, Van de Laar FA. Inhibidores de la alfa-glucosidasa para prevenir o retrasar la diabetes tipo 2 y la complicaciones asociadas en pacientes con mayor riesgo de diabetes tipo 2. [Online].; 2018 [Consultado 1 junio 2021]. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD005061/ENDOC_inhibidores-de-la-alfaglicosidasa-para-prevenir-o-retrasar-la-diabetes-tipo-2-y-la-complicaciones .
163. Brunton L. In Gilman Gy. Las bases terapéuticas de la terapéutica. 12th ed.: McGraw Hill/Intera (Medicina); 2012. p. 1290.
164. McIver LA; Tripp J. StatPearls [Internet]. [Online].; 2020 [Consultado 1 junio 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493214/> .
165. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. [Online].; 2007 [Consultado 1 junio 2021]. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD004654/ENDOC_analogos-de-meglitinida-para-la-diabetes-mellitus-tipo-2 .
166. Serra Sansone MP. Actualización en medicamentos antidiabéticos y riesgo cardiovascular. Revista Uruguaya Cardiología. 2016; 31: p. 522-546.
167. AEMPS. Suspensión de comercialización Rosiglitazona. Nota informativa. Madrid: Ministerio de sanidad y política social, Farmacovigilancia; 2010. Report No.: 2010/12.
168. Fundació Institut Català de Farmacologia. Glitazonas en la diabetes de tipo 2: ¿una relación beneficio-riesgo desfavorable? Noticias Butlletí Groc. 2007 7-9; 20(4): p. 13-16.
169. Alemán-González-Duhart D, Tamay-Cach F, Álvarez-Almazán SJ, Mendieta-Wejebe JE. Current Advances in the Biochemical and Physiological Aspects of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Thiazolidinediones. Hindawi Publishing Corporation. 2016 Apr;; p. 1-10.

170. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Pautas para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. [Online].; 2018 [Consultado 2 junio 2021]. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/152919/188718/20180510_Pautas+para+el+tratamiento+farmacol%C3%B3gico+de+la+diabetes+mellitus+tipo+2.pdf .
171. Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR , Chandrasekar MJN. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. Bioorganic Chemistry. 2018 Apr; 77: p. 548-567.
172. Tomkin GH. Treatment of type 2 diabetes, lifestyle, GLP1 agonists and DPP4 inhibitors. World J Diabetes. 2014 Oct; 5(5): p. 636-650.
173. Andrikoua E, Tsioufis C, Andrikou I, Leontsinis I, DimitriosTousoulis , Papanas N. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update. Hellenic Journal of Cardiology. 2019 11-12; 60(6): p. 347-351.
174. López-López, J. Di Stefanoa, K. Velásquez, E. Camachoa, P. López-Jaramillo P. ¿Existe un espacio para los análogos de la incretina como terapia para el sobrepeso, la obesidad y la prevención de la enfermedad cardio-metabólica? Revista Colombiana de Cardiología. 2016 5-6; 23(3).
175. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The new england journal of medicine. 2016 Jul; 375: p. 311-322.
176. CEVIME. Revisión de los arGLP-1 a la luz de los ensayos clínicos cardiovasculares. INFAC. 2020; 28(5): p. 45-56.
177. Duran ALC, Valdivieso MRA, Torres WPR, Barzola CVR. Incretinomimetic therapy: clinical evidence of the effectiveness of the GLP-1R agonists and their cardio-protecting effects. Revista Latinoamericana de Hipertensión. 2018; 13(4): p. 400-4015.
178. Straighthealthcare. GLP-1 ANALOGS. [Online]. [Consultado 2 junio 2021]. Disponible en: <https://www.straighthealthcare.com/glp-1-analogs.html> .
179. AEMPS. Ministerio de Sanidad. Fichas técnicas. [Online].; 2021 [Consultado 5 septiembre 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430008/FT_1201430008.html .
180. Carramiñana Barrera FC. Seguridad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. Medicina de Familia. SEMERGEN. 2018 Jun; 44(1): p. 10-17.
181. Alfonso Figueredo E, Reyes Sanamé FA, Pérez Álvarez ML, Batista Acosta Y, Peña Garcell Y. Inhibitors of dipeptidil peptidase 4 new pharmacologic strategic in the diabetes mellitus type 2. Revista Cubana de Medicina. 2016 7-9; 55(3): p. 239-256.
182. FDA. La FDA advierte que el uso de inhibidores de la DPP-4 para la diabetes de tipo 2 puede causar dolor articular intenso. Comunidad FDA sobre seguridad de medicamentos. FDA; 2015.

183. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. British Medical Journal. 2012;; p. 1-15.
184. Aroda V R et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clinical Therapeutics. 2012 Jun; 34(6): p. 1247-1258.
185. Ni L, Yuan C, Chen G, Zhang C, Wu X. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. Cardiovascular Diabetology. 2020 Jun;; p. 1-10.
186. Comisión asesora en farmacoterapia. Portal del medicamento. Salud Castilla y León. Novedades de los Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). [Online].; 2016 [Consultado 3 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/novedades-inhibidores-cotransportador-sodio-glucosa-tipo-2-> .
187. Álvarez Guisasola F, Alemán Sánchez JJ. Diabetes Practica. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. [Online].; 2018 [Consultado 2 junio 2021]. Disponible en: http://www.diabetespractica.com/files/1518601321.03_alvarez-sp_9-1.pdf .
188. CEVIME. Revisión de las Gliflozinas: Nuevas evidencias y lugar en la terapéutica. INFAC. 2020; 28(4): p. 32-44.
189. Clegg L, et al. Impacto de los inhibidores de SGLT2 (SGLT2i) en el riesgo cardiovascular (CV) y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) en el grupo de placebo EXSCEL. Diabetes. 2018 Jul; 67(supl 1).
190. Täger T, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Heart Failure Reviews. 2020 Apr;; p. 1-12.
191. AEMPS. Canagliflocina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Nota informativa. Madrid: AEMPS, Comité para la Evaluación de Riesgos en farmacovigilancia europeo-PRAC; 2017.
192. FDA. Aviso de seguridad. FDA. [Online].; 2015 [Consultado 2021 6 2]. Disponible en: "https://www.fda.gov/media/92499/download" <https://www.fda.gov/media/92499/download> .
193. Katsiki N, Mikhailidis DP, Theodorakis MJ. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i): Their Role in Cardiometabolic Risk Management. current pharmaceutical design. 2017; 23(10): p. 1522-1532.
194. AEMPS. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Informe de Posicionamiento terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en diabetes mellitus tipo 2. [Online].; 2017 [Consultado 4 junio 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-empagliflozina-jardiance.pdf> .
195. Brandan NC, Llanos IC, Miño CA, Rodríguez A. Universidad Nacional del Nordeste Facultad de Medicina Catedra de bioquímica. [Online].; 2011 [Consultado 2 septiembre 2020]. Disponible en:

<https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hpancreas.pdf> .

196. Mujica FG. Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación (Revisión). Dialnet. 2017 Sep;; p. 1-15.
197. CEVIME. Actualización en insulinas. Infac. Información farmacoterapeutica. 2017; 25(3).
198. CADIME. Insulinización en diabetes mellitus tipo 2. Boletín terapeutico andaluz. 2018; 33(1): p. 1-8.
199. Gírbés Borrás J, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2018 Mar; 65(1): p. 1-8.
200. Soidán FJG. Esquemas de inicio de insulinización, ajuste de dosis e intensificación de insulina. Diabetes Practica. 2014; 5(7): p. 1-24.
201. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012; 35: p. 1364-1379.
202. Gomez Peralta F, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. Endocrinología, diabetes y nutrición. 2018 Dec; 65(10): p. 611-624.
203. Pi sunyer G, et al. reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: One-year results of look AHEAD trial. Diabetes care. 2007; 30: p. 1374-1383.
204. AEMPS. Ministerio sanidad y consumo y bienestar social. Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales. Nomenclator. [Online].; 2021 [Consultado 4 abril 2021]. Disponible en: <https://nomenclator.org/atc/a10b-combinaciones-farmacos-hipoglucemiantes-orales/> .
205. Davies M J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2018 Oct; 61: p. 2461–2498.
206. Grupo de Trabajo Uso Adecuado del Medicamento en Diabetes. Subdirección de Prestaciones Plan Integral de Diabetes. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud Servicio Andaluz de Salud. [Online].; 2020 [Consultado 23 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.semergenandalucia.org/docs/noticias/mellitosTipo2.pdf> .
207. Escalada J, López de la Torre M. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus. SEEN. [Online].; 2021 [Consultado 4 junio 2021]. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/986/060420_101837_8586629872.pdf .
208. Grupo de trabajo Diabetes, Obesidad y Nutrición. FESEMI. [Online].; 2020 [Consultado 12 mayo 2021]. Disponible en:

https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/recomendaciones_dm2_semi_2020_v3.2.1.pdf .

209. Servicio de Endocrinología y nutrición. Medicina de familia y comunitaria. servicio de Farmacia de área. Recomendaciones de tratamiento de la diabetes tipo 2 con antidiabéticos no insulínicos. Valencia: Conselleria de Sanitat universal y salut pública, Departamento de Valencia Clínico Malvarrosa. Hospital clínico universitario.; 2017.
210. Sanchez Juan C., et al. Ruta asistencial de la Diabetes Mellitus tipo 2. Valencia: CHGUV, Departamento Valencia-Hospital general; 2019.
211. Marco Franco J., et al. Guía para la prescripción y visado de antidiabéticos. Guía. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de sanitat universal i salut pública; 2019. Report No.: ISBN 978-84-09-12234-9.
212. Marco Franco et al. Guía para la prescripción y visado de antidiabéticos. Guía. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat Universal i salut Pública; 2019.
213. Margaret A., et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. Diabetes Care. 2015 Jul; 38(7): p. 1372-1382.
214. Duke S., Colagiuri S., Colagiuri R. Cochrane Database Syst Rev. [Online].; 2009 [Consultado 1 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005268.pub2/full?cookiesEnabled> .
215. Hernández-Teixidó C., Pascual-Sánchez R., Simón Fuentes A., Murillo García D. Refrescando la alimentación en personas con diabetes mellitus tipo 2. Rincón de RISING. 2019; 10(2): p. 37-72.
216. Grupo de trabajo redGDPS. Algoritmos sobre cambios en el estilo de vida en DM2 de la redGDPS 2020. [Online].; 2020 [Consultado 5 junio 2021]. Disponible en: https://www.redgdps.org/estilosdevida/algoritmo_Estilos_de_Vida_DM2_ESP.pdf .
217. Fernández LC. Educación diabetológica. Editorial. Diabetes práctica. 2010; 1(3): p. 1-3.
218. redGDPS. Educación terapéutica en diabetes. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. [Online].; 2018 [Consultado 18 abril 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/6-educacion-terapeutica-en-diabetes-20180917> .
219. Grupo. Educación diabetológica o terapeutica. ¿Cuáles son los objetivos y contenidos de la educación dirigida a pacientes con diabetes mellitus tipo 2? [Online].; 2015 [Consultado 18 abril 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/CAP8.pdf> .
220. Gonzalez P., Faure E., Del Castillo A. Coste de la diabetes mellitus en España. Medicina Clínica. 2006; 127(20): p. 776-784.

221. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care. 2013 Apr; 36(4): p. 1033-1046.
222. Díaz A. Evolución del gasto sanitario total en personas con diabetes a nivel mundial de 2010 a 2019. Statista. [Online].; 2020 [Consultado 5 junio 2021]. Disponible en: <https://es.statista.com/temas/3526/diabetes/>.
223. Hidalgo A, Oliva J, Rubio M, Zozaya N, Villoro R, Garcia S. Estudios de coste de la diabetes tipo 2: una revisión de la literatura. Madrid: Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Economía y Competitividad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.; 2015.
224. Zozaya, N., Villoro, R., Hidalgo, A. y Grupo de expertos GECOD. Guía metodológica para estimar los costes asociados a la diabetes. Guía. Majadahonda, Madrid.; Instituto Max Weber; 2015. Report No.: ISBN: 978-84-606-6971-5.
225. Moreno JO. El impacto económico de la diabetes mellitus. Diabetes Práctica. 2013; Suplemento 6: p. 23-27.
226. Mata Cases M., et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. The European Journal of Health Economics. 2015 Nov;; p. 1001-1010.
227. Crespoa C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España~ (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). Avances en diabetología. 2013 Jul; 29(6): p. 182-189.
228. Nuño Solinisa, et al. Costes sanitarios de la población con diabetes mellitus tipo 2 en el País Vasco (España). Endocrinología y nutrición. 2016; 63(10): p. 543-550.
229. Seguí-Díaza M, Escobarby MC, Divisón JA. Guías en el manejo de la diabetes mellitus tipo2. Medicina de Familia SEMERGEN. 2015; 41(6): p. 334-342.
230. Oropesa CF. El rincón de Sísifo. [Online].; 2019 [Consultado 9 julio 2021]. Disponible en: <https://elrincondesisifo.org/2019/10/24/evaluacion-de-guias-de-practica-clinica-de-dm2-con-la-herramienta-agree-ii/>.
231. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care. 2018 Enero; 41(1): p. 1-172.
232. Huelgas RG, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología. 2014; 34(1): p. 34-45.
233. Gómez Huelgas R, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Medicina Clínica. 2014 enero; 142(2): p. 89-90.
234. Gómez Huelgas R, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. Revista Clínica Española. 2015 Dec; 215(9): p. 505-514.

235. Castro Conde, et al. Sociedad Española de Cardiología. [Online].; 2016 [Consultado 20 julio 2021]. Disponible en: <https://secardiologia.es/images/secciones/riesgo/actualizacionTratamientoAntidiabetic o2016.pdf> .
236. redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. [Online].; 2018 [Consultado 20 abril 2021]. <http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/> .
237. Ministerio de Sanidad. epdata. [Online].; 2021 [Consultado 19 4 2022]. Disponible en: <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472> .
238. Instituto Nacional de Estadística. INE. [Online].; 2020 [Consultado 2022 4 19].
239. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2021 [Consultado 23 abril 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#> .
240. Instituto Nacional de Estadística. INE. [Online].; 2015 [Consultado 19 abril 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1414> .
241. Departamento Clínico Malvarrosa. Memorias Departamento. Valencia: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública; 2022.
242. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. IV Plan de Salud 2016 - 2020 de la CV. 1st ed. Pública GCdSUiS, editor. Valencia; 2016.
243. Comisión Europea. eurostat. [Online].; 2021 [Consultado 19 abril 2022]. Disponible en: <https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do> .
244. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Informe utilización medicamentos. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad; 2015. Report No.: U/AN/V1/03092015.
245. Comité redacción SESCAM. Gliflozinas: No todo es seguridad cardiovascular. Boletín farmacoterapeutico de Castilla-La Mancha. 2020; 21(1): p. 1-8.
246. Menéndez SA. Inicio de insulinización. Diabetes Práctica. 2017; 8 (suplemento extra 4): p. 1-24.
247. CABIME. Insulinización en diabetes mellitus tipo 2. Boletín Terapéutico Andaluz. 2018; 33(1): p. 1-8.
248. Loiola PE. Cuadernos de la redGDPS. [Online].; 2021 [Consultado 9 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/cuadernos/978-84-09-33657-9/02> .
249. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Efectos a largo plazo de la metformina sobre el metabolismo y la enfermedad microvascular y macrovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Arch Intern Med. 2009; 169(6): p. 616-625.

250. Navarro-Pérez J., Franch-Nadal J., Artola-Menéndez S., Diez-Espino J., Garcia-Soidanen J., representación de la redGDPS. La historia clínica electrónica y los registros sobre diabetes en España. *Avances en Diabetología*. 2011; 27(4): p. 128-136.
251. Cases MM. Introducción. Inercia terapéutica en el tratamiento de la diabetes. *Diabetes práctica*. RedGDPS. 2017; Suplemento 1.
252. Quiroz RG. Tiempo de inercia clínica en el tratamiento farmacológico de los pacientes con DM2 adscritos a la UMF 8 IMSS delegación Aguas Calientes. TFG. Aguas Calientes. Mexico: Hospital General de zona nº 1 IMSS; 2018.
253. Ampudia-Blasco FJ, Palanca A, Trillo JL, Navarro J, Real JT. Therapeutic inertia in patients with type 2 diabetes treated with non-insulin agents. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2021 Mar; 35(3).
254. González Clemente JM, Font B, Lahoz R, Llauradó G, Gambús G. Inercia clínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no insulinizados en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Estudio INERCIA. *Medicina Clínica*. 2014; 142(11): p. 478-484.
255. Simarro F, Brotons C, IreneMoral , Sagarra CC, Selva A, Jodar AA, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Medicina Clínica*. 2012 Apr; 138(9): p. 377-384.
256. Garay N. El Médico Interactivo. [Online].; 2017 [cited 2022 5 18. Disponible en: <https://elmedicointeractivo.com/la-inercia-terapeutica-es-fundamental-para-control-del-paciente-con-diabetes-2/>.
257. Pérez Unanua MP, Alonso Fernández M, López Simarro F, Soriano Llorca T, Peral Martínez I, Mancera Romero J. Adherence to healthy lifestyle behaviours in patients with type 2 diabetes in Spain. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2021 Apr; 47(3): p. 161-169.
258. Ramos RY, Morejón SR, Gómez VM, et al. Adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Finlay*. 2017; 7(2): p. 89-98.
259. Rondón Bernard JE. Variables biopsicosociales que discriminan el tipo de tratamiento farmacológico. 2019; 7(1): p. 235-262.
260. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312(24): p. 2668-2675.
261. Usó-Talamantes R, González-de-Julián S, Díaz-Carnicero J, Saurí-Ferrer I, Trillo-Mata JL, Carrasco-Pérez M, et al. Cost of Type 2 Diabetes Patients with Chronic Kidney Disease Based on Real-World Data: An Observational Population-Based Study in Spain. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021 Sep; 18.
262. Filion KB. Un estudio observacional multicéntrico de fármacos a base de incretina e insuficiencia cardíaca. *N Engl J Med*. 2016 Mar; 374: p. 1145-1154.
263. Ena J, et al. Eje. Uso de terapia antihiper glucemiante con beneficio cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 que requieren hospitalización: un estudio transversal. *Revista clínica española*. 2021 Nov; 221(9): p. 517-528.

264. Luca RAD. Uso de inhibidores de la DPP4 en pacientes geriátricos. *Geriatría clínica*. 2017; 11(3): p. 66-71
265. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019 Jan; 36(1): p. 44-58.
266. Despaigne OLP, Despaigne MSP. Eficacia de la metformina en pacientes con obesidad exógena. *MEDISAN*. 2015; 19(2): p. 2015-2022.
267. Yerevanian A., Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss.. *Curr Obes Rep*. 2019 Jun; 8(2): p. 156–164.
268. Asociación Americana de Diabetes. ADA. Standars of Medical Care in Diabetes. 2022 Enero; 45: p. 1-270.

8.ANEXO

8 ANEXO

Informe de ampliación del comité ético de investigación con medicamentos (CEIM) del Hospital Clínico Universitario de Valencia



Informe del Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Desde el CEIm se aprueba la ampliación de plazos del estudio titulado "CALIDAD Y EFICIENCIA DE LA FARMACOTERAPIA ANTIDIABÉTICA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD VALENCIA CLÍNICO MALVARROSA EN 2015-2018 CON DATOS DE VIDA REAL" cuyo Investigador Principal es el Dr José Luis Trillo Mata.

La situación pandémica en la Comunidad Valenciana, ha retrasado la obtención de datos para investigación. Sin embargo, actualmente se permite el acceso a éstos hasta el año 2019, aumentado el valor del estudio gracias a los datos obtenidos durante el año adicional de funcionamiento normal de la sanidad. De esta forma, se posibilita la presentación de información más actualizada y que ha sido poco estudiada hasta el momento.

Por ello, se aprueba la ampliación del estudio en un año.

El nuevo título del estudio será: "CALIDAD Y EFICIENCIA DE LA FARMACOTERAPIA ANTIDIABÉTICA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD VALENCIA CLÍNICO MALVARROSA EN 2015-2019 CON DATOS DE VIDA REAL".

Lo que certifico a petición del interesado, en Valencia a 4 de abril de 2022

**Marina
Soro**

Firmado digitalmente
por Marina Soro
Fecha: 2022.04.04
13:24:15 +02'00'

Fdo.: Doña Marina Soro Domingo

Presidenta del Comité Ético de Investigación Con Medicamentos.